

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 19

Contribution à l'Étude
du
DIABÈTE RÉNAL

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Novembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond LE MEUR

Elève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 2 Décembre 1910, à NANTES-DOULON (Loire-Inférieure)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU DIABÈTE RENAL**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554214_0066

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1934-1935 N° 19

Contribution à l'Étude du DIABÈTE RÉNAL

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Novembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond LE MEUR

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 2 Décembre 1910, à NANTES-DOULON (Loire-Inférieure)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
 Doyen M. J. LEPINE.
 Assesseur M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
 BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM.	PAVIOT.
Cliniques chirurgicales.....		{ SAVY.
		{ TIXIER.
		{ BERARD.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		VORON.
Clinique ophtalmologique		BONNET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		NICOLAS.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		LEPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des femmes.....		VILLARD.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		COLLET.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GAYET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....		NOVE-JOSSERAND.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....		COURMONT.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		CLUZET.
Chimie biologique et médicale.....		FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....		MOREL.
Matière médicale et Botanique.....		MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		GUIART.
Anatomie		LATARJET.
Histologie		POLICARD.
Physiologie		HERMANN.
Pathologie interne		FROMENT.
Pathologie générale et thérapeutique		CADE.
Anatomie pathologique		FAVRE.
Chirurgie opératoire		PATEL.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		ARLOING (F.).
Médecine légale		Etienne MARTIN.
Hygiène		ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....		LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale..... MM. THEVENOT (Léon)
 Chargé d'un cours d'Embryologie..... NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale..... MM. TAVERNIER.
 Stomatologie PONT.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUFOUT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUT
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CHAMBON	ENSELME	MAZEL
	CIBERT	SEDALLIAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CADE, *président* : DUFOUT, *assesseur*,
 DECHAUME et P. RAVAUT



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Je leur dédie ce modeste travail,
faible témoignage de ma profonde
affection et de mon infinie reconnaissance pour tous les sacrifices
qu'ils se sont imposés pour moi.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PÈRE

A MES FRÈRES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADE

Médecin des hôpitaux

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales.

Chevalier de la Légion d'honneur

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le prions de vouloir bien agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour cette marque d'intérêt.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT CODVELLE

Professeur agrégé du Val de Grâce.

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse; nous avons toujours trouvé auprès de lui l'accueil le plus affable et le plus amical. Qu'il veuille bien agréer ici l'expression de notre sincère et respectueuse gratitude pour la bienveillance constante qu'il nous a témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME
Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommages respectueux et re-
connaissants.

A NOS MAÎTRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE LYON ET DE PARIS

A NOS CHEFS DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A NOS JUGES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIABÈTE RÉNAL

Introduction

On sait quels problèmes parfois ardu pose au clinicien la découverte, souvent fortuite, d'une glycosurie : chez l'un la polydypsie, le taux élevé du sucre urinaire et de la glycémie, la faible tolérance aux hydrocarbonés imposent le diagnostic de diabète sucré ; chez l'autre une faible glycosurie au cours d'une maladie de Basedow n'a rien qui surprenne. Un troisième malade, au cours d'un long séjour aux colonies, a soumis son foie pendant des années à des influences novices fort diverses : il présente entre autres signes de déficience hépatique, une glycosurie et une hyperglycémie modérés. Ces types divers : pancréatique, thyroïdien et hépathique ne résument pas toutes les glycosuries : d'autres glandes endocrines et sans doute des associations lésionnelles plus complexes peuvent les provoquer. Aussi voyons-nous la fréquence de cette erreur, à tant d'égard fâcheuse, qui consiste à traduire, sans plus d'enquête, glycosurie par diabète sucré : d'où des traitements inutiles, des pronostics pessimistes. Cette confusion est d'autant plus regrettable qu'elle porte parfois sur des sujets

chez qui la glycosurie n'a que la valeur d'une simple anomalie, d'un minime trouble physiopathologique. C'est le cas du diabète rénal qui doit faire l'objet de cette étude.

A propos de quelques malades qu'il nous a été donné d'examiner, il nous a paru intéressant d'envisager, sur certains points, la conception que l'on se fait actuellement de cette question.

Nous nous proposons seulement, dans une première partie de donner quelques précisions intéressant le diagnostic de cette affection et d'effleurer le problème très attachant du « seuil rénal ».

Dans une deuxième partie nous chercherons, en particulier, à savoir si le diabète rénal a des rapports avec le diabète vrai, question dont dépend son pronostic.

Nous ne pouvons avoir la prétention de traiter dans ce modeste ouvrage tout le diabète rénal ; nous nous bornerons à envisager certains aspects de ce problème, si intéressant au point de vue de la physiologie et de la pathologie.

Chapitre préliminaire

La définition du diabète rénal est essentiellement biochimique. Son caractère le plus important est la coexistence d'une glycosurie et d'une glycémie normale, sans trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

Le nom de diabète rénal a été justement critiqué ; il évoque en effet le diabète vrai avec lequel il n'est nullement démontré, jusqu'à présent, que ce syndrome ait des caractères communs. Salomon a proposé le nom *diabetes innocens* qui offre le même inconvénient. Leyton a suggéré le nom de glycosurie négligeable, qui manque de précision. Graham préfère celui de glycosurie rénale, qui est encore imparfait.

« En réalité, il s'agit simplement d'une hyperperméabilité rénale au glucose, et cette désignation serait la meilleure, si elle n'était aussi longue. » (M. Labbé).

Cependant, étant donné que c'est sous le nom de diabète rénal que le syndrome qui nous occupe est généralement connu, c'est par ce terme que nous le désignerons au cours de cette étude.

Historique

On peut dire que le diabète rénal, contrairement à la plupart des maladies est une découverte de laboratoire ; c'est en effet Von Mehring qui le réalisa pour la première fois en faisant ingérer de la phloridzine à des animaux, ou en la leur injectant sous la peau. Il déterminait ainsi une glycosurie importante qui ne s'accompagnait point d'hyperglycémie. Il répéta ces expériences chez l'homme et en 1886 fit sa première communication sur le diabète phloridzique.

C'est la connaissance de cette importante constatation qui donna aux médecins l'idée de rechercher des faits semblables en clinique humaine. Le premier Raphaël Lépine, en 1895, signala l'existence de certaines glycosuries sans hyperglycémie ; il écrivait que le degré de la glycémie peut varier « non seulement en raison de modifications dans la production et dans la destruction du sucre, mais en raison de *la perméabilité rénale.* »

L'année suivante, en 1896, Klemperer publia son premier cas et donna à ce nouveau syndrome le nom de « diabète rénal » ; c'est celui qui a prévalu par la suite.

A partir de ce moment les observations de diabète rénal se multiplièrent. Mais il ne faut les accepter

qu'avec la plus grande prudence ; on a certainement abusé de ce terme et beaucoup de cas qui lui furent rapportés étaient en réalité des cas de diabète sucré. Cette erreur est due à deux causes ; d'une part l'emploi de méthodes défectueuses pour la recherche de la glycémie ; de l'autre le désaccord des différents auteurs au sujet de la glycémie normale. Cl. Bernard avait indiqué 3 gr. par litre de sang comme glycémie déterminant la glycosurie. Après lui le chiffre de la glycémie normale s'abaissa progressivement à 2 gr., 1 gr. 80, taux que nous considérons actuellement comme beaucoup trop élevés et de nature manifestement pathologique. C'est ainsi que le cas publié en 1903 par Debove sous le nom de « diabète aglycémique », et dans lequel la glycémie était de 1,80, est sûrement un diabète vrai. Il en est de même pour d'autres observations publiées à la même époque par Richter, Lüthje, Bonninger, Tachau, etc..., d'où une confusion dans l'histoire clinique et surtout le pronostic de l'affection que nous étudions.

Aussi quand on en arriva à admettre que la glycémie normale oscillait aux alentours de 1 gr. y eut-il un doute dans l'esprit de certains auteurs sur l'existence même du diabète rénal. C'est ainsi que Noorden en 1912 et Bergmark en 1915 nièrent l'autonomie clinique de ce syndrome.

En fait, si l'on examine rigoureusement les observations publiées dans ces vingt dernières années, on constate que le syndrome « glycosurie sans hyperglycémie » existe indiscutablement. Des faits certains ont été rapportés par Galambos, Weiland, Lewis et

Mosenthal, Bailey, Cammidge, Graham, Garrod, Frank, Jarlow et Kraunsoe, Knud Faber et Norgaard. M. Labbé en a publié un cas typique en 1921, et depuis cette époque a eu l'occasion d'en citer plusieurs autres.

D'après lui, le diabète rénal sans être fréquent n'est pas une rareté et il estime, que lorsque le dosage de la glycémie et l'emploi de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée se seront généralisés, on en verra sans doute les observations se multiplier.

Mais pour diagnostiquer cette affection il faut que certaines conditions, toutes nécessaires soient remplies. Il importe donc d'en fixer les limites d'une manière rigoureuse.

Pour poser le diagnostic de diabète rénal on doit mettre en évidence les *deux critères biochimiques* suivants :

1° *Coexistence d'une glycémie normale, ou inférieure à la normale et d'une glycosurie.*

2° *Absence de trouble du mécanisme glyco-régulateur.*

Ces principes liminaires appellent quelques commentaires sur certaines notions de physiologie normale, expérimentale et pathologique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Qu'appelle-t-on glycémie normale ?

Avant d'exposer les chiffres qui de l'avis des différents auteurs représentent le taux normal du sucre sanguin chez un sujet bien portant, disons quelques mots des différentes techniques employées pour le dosage de ce sucre.

Le sucre du sang se présente sous deux états différents que l'on désigne sous le nom de sucre libre et de sucre combiné ou sucre protéidique, ce dernier étant fortement lié aux albumines du sang et ne pouvant être obtenu qu'en dissociant les molécules protéiques.

Au point de vue du métabolisme du glucose c'est le dosage du sucre libre qui est de beaucoup le plus important. C'est le seul que l'on fasse pratiquement. Faut-il doser le sucre sanguin en opérant sur le sang total ou sur le plasma fluoré ? Les avis sont divergents. Cl. Bernard opérait sur le sang total ; en 1908 Rona et Michaelis affirmèrent que le sucre se partageait entre le plasma et les globules. De nombreuses discussions aboutirent à des résultats contradictoires.

Falta et Richter-Quittner semblent avoir établi que dans le sang circulant le sucre se trouve uniquement dans le plasma. Mais Baudouin admet que dès que le sang est séparé de l'organisme le sucre se répartit entre le plasma et les globules. En conséquence il partage l'opinion de Raphaël Lépine qui demande que le dosage porte sur le sang total. Au contraire Ambard et Chabanier dosent le glucose libre dans le plasma.

Techniques de dosage

Pour déterminer le taux du sucre libre on peut utiliser :

1) *Les macrométhodes* qui mettent en jeu une quantité de sang voisine de 10 centimètres cubes (Méthode de Bertrand).

2) *Les microméthodes* qui ne nécessitent que 100 à 200 milligrammes de sang ou au plus $1/2$ cm³. Il y en a trois principales : la méthode de Bang, celle de Lewis-Benedict, enfin la méthode de Folin et Wu.

3) Enfin, en 1914, L. Michaelis a décrit une *macro-méthode réduite* qui utilise au plus 2 cm³ de sang.

De nombreuses critiques ont été adressées aux microméthodes : on leur a reproché leur imprécision. Leur grande supériorité c'est qu'elles ne nécessitent qu'une quantité tout à fait minime de sang, permettant des dosages aussi nombreux et répétés qu'il est nécessaire ce qui est un immense avantage quand on veut étudier, par exemple, la réaction glycémique

d'un sujet, à l'ingestion d'hydrates de carbone. M. Labbé qui a adopté la méthode de Bang (ne nécessitant qu'une goutte de sang prise à la pulpe du doigt) déclare qu'elle est d'une précision tout à fait suffisante. Avec lui beaucoup d'autres auteurs, tant français qu'étrangers, sont satisfaits de l'emploi de ces microméthodes.

En réalité elles sont certainement capables de donner des résultats excellents entre les mains de spécialistes rompus à leur pratique ; mais elles sont loin de fournir toujours et partout des garanties d'exactitude suffisante. Tel est aussi l'avis de Rathery qui estime que certaines sont à rejeter absolument.

Le taux de la glycémie normale

Même à l'état normal le taux de la glycémie n'est pas fixe ; elle oscille sans cesse. Un grand nombre d'influences peuvent créer ces « *oscillations physiologiques de la glycémie* » ; parmi celles-ci l'alimentation par son retour périodique joue un rôle prépondérant. Aussi est-il nécessaire, quand on parle de taux glycémique, de toujours préciser les conditions dans lesquelles cette glycémie a été déterminée.

Chez l'individu au repos et à jeun le taux glycémique peut, pendant quelques heures, être considéré comme constant (Baudouin). Aussi entend-on actuellement, par chiffre de glycémie normale, le taux glycémique du sang prélevé le matin, à jeun, chez un

sujet sain, au repos physique et moral le plus complet possible, et soumis à un régime normal.

Si l'on parcourt les traités ou revues de ces vingt dernières années on constate combien le taux du sucre sanguin considéré comme normal a baissé.

Au Congrès de Strasbourg, en 1921, Baudouin, revenant sur les chiffres donnés dans sa thèse en 1908, admet que la glycémie normale oscille autour de 1 gr., avec des variations en plus ou en moins de 0 gr. 2 (par litre). Ambard et Chabanier considèrent que le taux du sucre libre du plasma ne tombe guère au-dessous de 0,96 et dépasse rarement 1,10. Ils insistent sur les avantages de la méthode de Bertrand et la nécessité d'une technique rigoureuse.

En 1927, Rathery et Froment fixent le taux moyen de la glycémie (déterminé sur sang total) à 1 gr. 03 — le taux le plus bas étant 0,80 et le plus élevé 1,10 ; tout chiffre supérieur à 1,10, dit Rathery, indique une hyperglycémie.

Abrami cite les chiffres moyens de 1 gr. à 1 gr. 20.

M. Labbé (1927) admet une glycémie oscillant entre 0,80 et 1,20.

A l'étranger Liefmann et Stern trouvent comme moyenne 0,86 ‰ avec des variations possibles de 0,20 en plus ou en moins. Jacobson et Bing admettent 0,60 à 1,12.

Pour Naunyn les chiffres limites sont compris entre 0,70 et 1 gr. Von Noorden arrive aux mêmes résultats.

Joslin admet 0,80 à 1,10. Mac Glasson 1,10 (taux maximum). Pour Klemperer les limites de la glycé-

mie sont 0,80 et 1,10 ; pour Myers, Bailey elles vont de 0,90 à 1,10. Punschel admet 0,90 en moyenne.

Signalons les recherches faites sur les élèves de l'école du Service de Santé militaire de Varsovie par Grott et ses collaborateurs. Ces auteurs ont trouvé des chiffres oscillant entre 0,80 et 1,10 ; en moyenne 0,90.

Malgré quelques divergences de peu d'importance, on voit que pour la majorité des auteurs, la glycémie normale oscille (en moyenne) entre 0,90 et 1 gr. 10. Au delà de 1,10 pour Rathery et tout au plus de 1,20 (Urban Hjärne) il y a hyperglycémie ; ces légères divergences se voient d'ailleurs beaucoup plus souvent du côté de la limite inférieure de la glycémie normale que de sa limite supérieure.

La teneur du sang en sucre libre est une quantité très constante pour un individu donné, à condition qu'elle soit toujours déterminée dans des conditions physiologiques identiques.

Les variations de la glycémie normale

Elle varie suivant le territoire vasculaire : le sang artériel est plus riche en glucose que le sang veineux. La différence est toujours faible. La plupart des glandes vasculaires sanguines (pancréas, hypophyse, thyroïde, surrénale) influent par leurs produits de sécrétion sur la glycémie normale. Cl. Bernard a montré l'importance des saignées massives ; Bohm et Hoffmann le rôle considérable des efforts musculaires. Ils

ont décrit la glycosurie de contention chez le chat. L'influence du système nerveux végétatif a été aussi signalée.

Mais ce sont surtout les *influences alimentaires* qui sont susceptibles de modifier l'équilibre glycémique. Le rôle principal revient aux hydrates de carbone dont nous aurons l'occasion d'étudier l'action quand nous examinerons les tests permettant d'explorer la fonction glyco-régulatrice.

CHAPITRE II

Le problème du « seuil rénal »

La glycurie normale

Normalement le taux physiologique du sucre sanguin, défini plus haut, ne s'accompagne pas d'élimination dans l'urine de sucre décelable par les réactifs usuels (réactions de Fehling, d'Almen-Nylander, de Benedict). Ceci nécessite quelques explications.

On admet qu'à l'état normal les urines ne contiennent pas de sucre. Ce n'est pas cependant une règle absolue. Il y a plus de soixante-dix ans que Lespiau remarqua que l'urine des sujets normaux, quand on maintient suffisamment longtemps l'ébullition, peut réduire la liqueur de Fehling. Ceci démontre que l'urine normale renferme des substances réductrices ; parmi celles-ci les plus importantes sont l'acide urique et la créatinine. Certains auteurs ont pensé que le glucose pouvait avoir un rôle non négligeable dans ce pouvoir réducteur de l'urine normale.

Cependant Grimbert et Bernier mettent cette glycosurie en doute. Pour eux le pouvoir réducteur mis en évidence et attribué au glucose, serait dû en réalité à l'action des déféquants acides sur l'acide glycuro-

nique ou même sur le saccharose que contiendrait l'urine normale. Gilbert et Baudouin pensent que la plus grande part du pouvoir réducteur revient aux pentose. Donzé, Lambling et Schaundorf arrivent aux mêmes conclusions ; les chiffres oscillent autour de 0 gr. 66 par 24 heures. Benedict, qui admet la glycosurie normale, donne le chiffre de 1 gramme.

Parmi les travaux récents ayant trait à ce sujet nous citerons ceux de Chabanier. Cet auteur traite l'urine étudiée par le sous-acétate de plomb ammoniacal ; il est admis que cette opération est suffisante pour précipiter l'acide glycuronique. Le précipité obtenu présente en effet un pouvoir réducteur qui correspond en quantité à l'acide glycuronique contenu normalement dans l'urine.

Le filtrat ammoniacal est déféqué par le réactif de Patein ; on neutralise immédiatement afin d'empêcher l'hydrolyse du disaccharide, dont Bernier admet l'existence, de se produire. Tous les filtrats qui furent examinés dans ces conditions avaient un pouvoir réducteur.

Il est, dit Chabanier, difficile de l'attribuer à l'acide glycuronique qui a été précipité ; d'ailleurs la quantité (0 gr. 10 %) de cet acide existant normalement dans l'urine est telle qu'elle ne saurait expliquer tout le pouvoir réducteur constaté.

Un certain temps est nécessaire pour qu'une hydrolyse se produise. Or la neutralisation est immédiate. Il est donc difficile d'admettre que le pouvoir réducteur du filtrat est dû à cette hydrolyse du saccharose.

Dans ces conditions, Chabanier pense qu'une partie

du pouvoir réducteur des urines donnant une réaction négative aux réactifs qualitatifs usuels du glucose, est dû à cette substance. Ce pouvoir réducteur correspond, d'après cet auteur, à 0,3 à 0,8 gr. ‰ de glucose dans le plus grand nombre des cas. Ce chiffre est susceptible de s'élever parfois à 1 gr. ou plus. Schoendorf a constaté également la présence de sucre dans l'urine de sujets sains.

Le sujet normal excréterait donc toujours une certaine quantité de sucre. Le diabète rénal ne résulterait par conséquent que de l'exagération d'un phénomène normal.

Ces quelques considérations nous amènent à envisager le rôle joué par le rein dans l'excrétion du glucose et la « *notion de seuil* » mise en lumière par Ambard et son école, notion qui a été si fertile en déductions de tous ordres concernant la physiologie normale et pathologique du rein.

Le seuil rénal et ses variations

Comme le fait remarquer Ambard le glucose est la première substance pour laquelle l'étude du seuil ait été faite. Cl. Bernard découvrit ce phénomène fondamental que le glucose apparaissait dans l'urine quand il avait dépassé un certain taux dans le sang. S'appuyant sur les travaux de Lehmann, il fixa à 3 gr. ‰ le taux de glycémie au-dessus duquel la glycosurie apparaissait. Le fait constaté est exact, mais le chiffre donné est beaucoup trop élevé.

Par la suite, les travaux d'Ambard vinrent préciser la notion de seuil rénal.

Rappelons que les substances excrétées par le rein peuvent être divisées en deux groupes (Ambard, André Weill) :

1) *Les substances sans seuil d'excrétion* (urée, acide urique, bleu de méthylène) ; elles tendent à s'éliminer tant qu'il en reste une quantité, si minime soit-elle, dans le sang.

2) *Les substances avec seuil d'excrétion*. Le rein ne commence à les excréter qu'à partir du moment où elles ont atteint une certaine concentration dans le sang ; au-dessous de ce taux elles ne franchissent pas le filtre rénal. On appelle seuil d'excrétion « le taux de la substance contenue dans le sang au-dessus duquel commence la sécrétion de la substance envisagée et au-dessous duquel elle cesse. » Le chlorure de sodium, le glucose sont des substances à seuil.

Nous tenons à préciser dès maintenant la conception qu'il faut se faire de la notion de seuil rénal. Nous ne devons pas le considérer comme une véritable barrière existant au niveau du rein et s'opposant au passage de certaines substances dans l'urine. Ce terme a uniquement la valeur d'une image très pratique nous permettant de nous représenter, d'une façon concrète, les phénomènes qui se passent au niveau du rein ; il ne peut nullement prétendre à nous faire connaître la physiologie intime de cet organe. Dire que le rein a un seuil pour le glucose c'est traduire d'une manière objective le fait que nous constatons ; cela n'explique nullement le mécanisme de l'excré-

tion du glucose. De plus il s'agit là bien plus d'une façon commode de s'exprimer que de l'affirmation du rôle essentiel du rein dans l'excrétion du sucre. Aux dires d'Ambard lui-même, sa façon de voir n'a que la valeur d'une hypothèse de travail.

A la suite des travaux de Cl. Bernard on considéra que cette barrière opposée par le rein au passage du glucose dans l'urine était absolument fixe. Dans ces conditions la glycosurie était exactement le reflet de l'hyperglycémie, s'accroissait quand le taux de cette dernière augmentait, et diminuait dans le cas contraire.

C'est seulement dans des conditions tout à fait spéciales que l'on admettait une intervention du rein : dans la glycosurie phloridzique par exemple. Des cas semblables rencontrés en clinique par Raphaël Lépine et Klemperer reçurent le nom de glycosurie rénale ou diabète rénal pur.

Puis en étudiant les rapports de la glycémie et de la glycosurie on s'aperçut qu'ils n'étaient pas aussi simples. Il y a des hyperglycémies même fortes sans glycosurie (Kauffman et Charrin, H. Roger, Lépine et Boulud, Bierry, Rathery et Froment, Hudelo et Kourilsky). Ce fait fut démontré aussi bien dans le domaine expérimental que cliniquement.

D'autre part on constata qu'il s'en fallait de beaucoup que le chiffre de 3 grammes donné par Cl. Bernard comme taux limite de l'apparition du sucre dans l'urine soit exact. On vit que la coexistence de glycosurie manifeste et d'une glycémie à 2 gr. ou inférieure à 2 gr. était fréquente.

Peu à peu des constatations et des recherches se dégagèrent le fait suivant : dans le diabète sucré il n'existe pas de parallélisme constant entre l'élévation du taux du sucre sanguin et l'élévation du taux du sucre urinaire ; *l'intensité de la glycosurie n'est pas forcément en rapport avec le taux de la glycémie.*

Une hyperglycémie élevée peut ne pas s'accompagner d'une forte glycosurie. On fut donc conduit à admettre *l'existence d'un facteur rénal* interposé entre la glycémie et la glycosurie.

Baudouin est d'avis que dans la plupart des cas la glycosurie survient pour des taux glycémiques de 1,80 ou 1,90. Hammann et Hirschmann expérimentant chez des sujets normaux ou des diabétiques légers donnent les chiffres de 1,70 à 1,80 au litre. C'est pour eux le seuil normal du glucose ; il varierait peu d'un sujet à l'autre et du sujet normal au diabétique. Williams et Humphreys admettent au contraire que le seuil est variable. Signalons le fait que Raphaël Lépine au moyen d'injections intra-veineuses de glucose obtint expérimentalement une glycosurie avec un taux de sucre sanguin normal. Lamy et Mayer arrivèrent aux mêmes résultats. R. Lépine provoqua également un abaissement du seuil par piqûre de la moelle à un centimètre au-dessous du bulbe.

Tous ces travaux, très intéressants sans doute, ne donnaient que des résultats incomplets. Récemment le seuil a été l'objet de recherches systématiques tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique.

Au point de vue expérimental nous citerons les

travaux de H. Chabanier et E. Sa sur la *glycosurie phloridzique*. A leur avis le passage du glucose dans l'urine sous l'influence de la phloridzine résulte d'un abaissement du seuil de sécrétion du glucose.

L'action de cette substance est extrêmement énergique ; elle peut annuler le seuil. De plus cette action est élective : elle est limitée au seuil du glucose ; elle n'a aucune action sur les constantes de sécrétion, même aux doses élevées de 30, 40, 50 centigrammes et plus. Il en est de même pour les seuils du chlore et de l'eau sur lesquels la phloridzine est sans influence. Cette substance a une action constante. Malgré toutes les modifications de la glycémie provoquées simultanément, l'abaissement du seuil du glucose après injection de phloridzine se produit toujours. Pour toutes ces raisons les auteurs pensent que la phloridzine agit directement sur le seuil du glucose.

Au point de vue clinique il faut signaler les travaux très importants d'Ambard et de ses collaborateurs, ainsi que ceux de Rathery et Gruat d'une part ; de l'autre les recherches des auteurs scandinaves (K. Faber, Hansen, Hatlehol, Engstrand, Hagedorn, Norgaard) qui aboutirent à des résultats intéressants.

Travaux des auteurs scandinaves

Le titre de ce paragraphe semble indiquer que ces auteurs forment une école ; en réalité, ainsi que nous le verrons plus loin il n'en est rien ; leurs opinions

sont parfois divergentes. Nous n'adoptons ce titre que pour la commodité de l'exposition.

Ce qu'il faut mettre tout d'abord en relief c'est la précision des techniques employées dans leurs recherches.

A) TECHNIQUES EMPLOYÉES

Tout a été mis en œuvre pour comparer aussi exactement que possible le sang et l'urine. A cet effet la prise de sang est encadrée par deux mictions ou sondages effectués à des intervalles de temps aussi rapprochés que possible, dix minutes ou même moins. Le deuxième échantillon d'urine correspond ainsi à la prise de sang.

Pour évaluer le seuil de la glycosurie ils ont eu recours à l'un des quatre procédés suivants :

1° On compare le sang et l'urine, le matin à jeun, chez un sujet qui est soumis à un régime varié au point de vue hydrates de carbone et ceci pendant plusieurs jours de suite.

Le seuil est compris entre la plus haute glycémie ne s'accompagnant pas de glycosurie et la plus basse glycémie accompagnée de glycosurie.

2° On administre le matin à jeun un hydrate de carbone à un sujet qui n'a pas de sucre dans ses urines. On note le taux de la glycémie correspondant à l'apparition de la glycosurie (*seuil d'apparition*) et celui pour lequel le sucre cesse d'être qualitativement appréciable dans l'urine (*seuil de disparition*).

3° Chez un sujet rendu aglycosurique on détermine par tâtonnement quelle est la plus forte quantité d'hydrates de carbone qu'il peut ingérer sans avoir de glycosurie qualitativement appréciable ; la glycémie maxima consécutive à cette ingestion est repérée ; elle a la valeur d'un seuil. Cette méthode a été proposée par Knud Faber et K. M. Hansen.

4° Chez un sujet glycosurique on détermine le taux de la glycémie pour lequel la glycosurie n'est plus appréciable lorsqu'on supprime cette dernière par la restriction hydrocarbonée. Ce taux donne la valeur du seuil.

Dans toutes ces recherches l'existence ou l'absence de glucose dans l'urine est déterminée à l'aide des réactifs qualitatifs usuels.

B) LES CONCLUSIONS

Au Congrès de Médecine interne des pays du Nord, en 1919, Knud Faber et Norgaard exprimèrent nettement leurs recherches et leurs conclusions.

Chez les sujets tout à fait normaux le seuil du glucose se tient à peu près au même niveau, entre 1,60 et 2,30, le plus souvent entre 1,70 et 1,80. Chez un certain nombre d'individus il peut tomber extrêmement bas ; c'est en pareille circonstance qu'on observera une glycosurie sans hyperglycémie.

Le seuil garde une *valeur constante* chez un sujet normal ; c'est une propriété individuelle, on pourrait même dire constitutionnelle (constitutional factor écrit K. Faber) ; pour les sujets atteints de glycosurie

sans hyperglycémie il en serait de même. Par contre le seuil peut varier d'un individu à l'autre.

Les recherches de Hagedorn confirmaient cette manière de voir pour les sujets normaux. Elle fut admise également pour les cas de glycosurie rénale (on se basait sur ce fait que les malades conservent le plus souvent cette particularité toute leur vie).

Pour les patients atteints de diabète vrai, le problème fut en revanche fort discuté. Engstrand pensait que chez eux le seuil pouvait être relevé par le traitement en même temps qu'on augmentait la tolérance aux hydrocarbonés. Hagedorn, Petren, Scheel, Hatlehol attaquèrent également les conceptions de Knud Faber en ce qui concerne le seuil des diabétiques.

Dans un article publié en 1923, Knud Faber attribue cette divergence d'opinion au fait que les auteurs ne se sont pas rendus pleinement compte des difficultés inhérentes à la détermination du seuil de la glycosurie.

En effet voici ce que l'on constatait lorsqu'on comparait les résultats obtenus au moyen des différentes méthodes :

1° La valeur du seuil était différente suivant le procédé employé. Ainsi quand on déterminait le seuil en faisant ingérer au sujet, préalablement aglycosurique, une quantité d'hydrates de carbone telle qu'elle fit apparaître du sucre dans l'urine, on obtenait une valeur plus élevée que celle obtenue par le procédé n° 4.

Suivant que le procédé n° 1 était mis en œuvre

pendant une période de forte glycosurie ou au contraire pendant une phase d'aglycosurie les chiffres trouvés différaient ; la valeur du seuil obtenue pendant une phase d'aglycosurie étant plus forte que celle déterminée pendant que le sujet était glycosurique.

2° Dans le procédé n° 2, quand on déterminait le seuil d'apparition et le seuil de disparition, on trouvait le premier généralement supérieur au second. Exceptionnellement, comme l'a signalé Hatlehol, l'inverse se produisait.

3° Enfin, un fait encore plus paradoxal. Dans ce procédé n° 2 (dit épreuve d'administration) le seuil d'apparition est généralement situé sur la partie ascendante de la courbe glycémique et le seuil de disparition sur la partie descendante. Dans certains cas, la glycosurie ne se manifestait que lorsque la glycémie, ayant atteint son maximum, commençait à redescendre. Autrement dit les seuils d'apparition et de disparition se trouvaient tous deux situés sur la *partie descendante* de la courbe.

Des observations semblables ont été signalées par Knud Faber et Hansen, par Hatlehol.

En présence de ces faits que concluent K. Faber et M. Hansen ?

D'après eux ces constatations montrent que l'on ne peut comparer directement le taux du sucre sanguin avec celui du sucre de l'urine sécrétée en même temps. L'excrétion du sucre ne se produit pas au même moment que l'hyperglycémie mais parfois plus tard. Peut-être est-ce dû au fait que l'urine met un

certain temps pour cheminer dans les voies urinaires. Dans les cas où l'excrétion du glucose survient longtemps après que la glycémie a atteint son maximum, on peut penser que ce retard doit dépendre des conditions caractéristiques de l'excrétion, autrement dit du problème du seuil. Cela semble montrer l'effort du rein pour retarder l'excrétion du glucose le plus possible.

Quelle que soit l'explication, disent-ils, nous ne pouvons considérer ces différences comme un signe de variation du seuil. C'est un phénomène qui doit être séparé de la question du niveau du seuil.

En conséquence, pour le déterminer, K. Faber et Hansen s'adressent au procédé n° 3 qu'ils mettent en œuvre de la façon suivante : ils établissent deux courbes glycémiques, la première ne déterminant pas de glycosurie, la seconde s'accompagnant au contraire du passage du sucre dans l'urine. Le seuil se trouve situé entre les deux sommets de ces courbes. De cette façon, disent-ils, se trouve évitée la cause d'erreur qui consiste à comparer les prises de sang aux échantillons d'urine correspondants. Si on utilise une semblable technique, il faut répéter les examens de sang toutes les cinq minutes, pour ne pas laisser le sommet de la courbe passer inaperçu, car on obtiendrait ainsi un seuil trop bas situé.

Dans une série de recherches exécutées à l'aide de cette méthode plus rigoureuse, les auteurs ont trouvé le seuil remarquablement constant chez les diabétiques. Des examens répétés au cours du traitement ont donné des valeurs égales, même si le malade,

grâce à son régime, demeurerait tout le temps exempt de glycosurie, conditions dans lesquelles, d'après les autres méthodes, on aurait dû trouver une ascension du seuil.

K. Faber et M. Hansen pensent donc pouvoir admettre que chez les diabétiques comme chez les non diabétiques le seuil a une valeur constante pour un même individu ; mais il peut varier notablement d'un individu à l'autre.

De nombreuses recherches exécutées par A. Th. Jacobsen, Norgaard, Hagedorn, Hölst, Hatlehol ont montré que le seuil des diabétiques est dans la plupart des cas situé entre 1,50 et 2,30 gr. ‰. Il oscille dans les mêmes limites chez des sujets ayant un métabolisme normal des hydrates de carbone, sans glycosurie.

Toutefois, si chez un individu ayant un métabolisme normal le seuil se trouve situé entre 1 gr. et 1,50 gr. on trouvera souvent chez lui de la glycosurie alimentaire cyclique ; s'il est plus bas, la glycosurie peut devenir constante. Si cet individu ayant un seuil fort bas est en même temps atteint d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, autrement dit s'il est diabétique, la glycosurie devient alors extrêmement difficile à vaincre.

En résumé on peut considérer le seuil comme une propriété constitutionnelle, inhérente à chaque individu, et constante pour chaque être pris isolément. Ce qui ne veut pas dire que le seuil ne puisse varier dans certaines conditions mais ces variations sont *rare*s

et on ne peut les considérer comme un principe général.

Telle est l'opinion des auteurs scandinaves. Nous allons voir que les idées des élèves d'Ambard sur ce sujet sont très différentes.

Le seuil rénal d'après Chabanier

Dans les procédés précédemment étudiés et qu'on peut appeler procédés directs la valeur du seuil est déterminée seulement au moment où la glycosurie apparaît ou disparaît.

La technique employée par Chabanier et ses collaborateurs, est un procédé indirect permettant de déterminer la valeur du seuil à n'importe quel moment, que le sujet soit glycosurique ou non.

A) TECHNIQUE EMPLOYÉE

Elle est dérivée des lois numériques de la sécrétion de l'urée, mises en évidence par L. Ambard en 1910 et dont la formule de la constante uréo-sécrétoire est l'expression, connue de tout le monde aujourd'hui. Nous ne pouvons nous étendre sur les recherches qui ont amené Chabanier à établir une constante glyco-sécrétoire. Nous indiquerons seulement, très brièvement, en quoi elle consiste.

Tout d'abord les recherches d'Ambard et Ibarra-Loring ont montré que les lois de l'excrétion de l'urée s'appliquent aux autres substances sans seuil (ion I,

ion SO_4). De plus si les concentrations étalons choisies pour les substances énumérées sont isotoniques entre elles, leurs constantes ont une valeur identique chez un même sujet.

Pour les substances à seuil il faut considérer non le taux total de la substance dans le sang, mais l'excès sur le seuil.

$$\frac{\text{Taux dans le plasma} - \text{seuil}}{\sqrt{\text{Débit dans l'urine}}} = K$$

Ambard, Chabanier et Lobo-Onell ont montré en 1913, qu'il existe une constante chloro-sécrétoire ; celle-ci est identique à celle de l'urée à condition que les débits de chlore urinaire soient recalculés en fonction d'une concentration étalon de 14,79, isotonique de celle adoptée pour l'urée.

Il en est de même pour le glucose, lorsque le débit glycosique est recalculé en fonction d'une concentration de 75 ‰, isotonique de celle adoptée pour l'urée.

Dans ces conditions, Constante uréo-sécrétoire = Constante glyco-sécrétoire, ou Constante uréo-sécré-

$$\text{toire} = \frac{\text{Glycémie} - \text{Seuil.}}{\sqrt{\text{Débit glycosique à 75 ‰}}}$$

D'après cette formule on peut recalculer la valeur du seuil.

$$\text{Seuil} = \text{Glycémie} - \text{Constante uréo-sécrétoire} \times \sqrt{\text{Débit glycosique à 75 ‰}}$$

B) RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

Chabanier étudiant le seuil du glucose par ce procédé, arrive aux résultats et aux conclusions suivants :

Lorsqu'on repère le seuil à l'aide de ce procédé indirect, le premier fait constaté est *l'extrême mobilité du seuil*. Il n'est pas rare d'observer des dénivellations de 1, 2, 3 grammes et plus. Chez un sujet donné le seuil varie dans le même sens que la glycémie ; quand celle-ci s'élève, il s'élève, quand elle s'abaisse, le seuil fait de même ; mais le seuil s'élève moins vite que la glycémie. L'écart entre le seuil et la glycémie (excès sur le seuil) va s'accroissant quand celle-ci s'accroît. Ce phénomène est qualitativement le même chez tous les sujets ; il n'y a entre eux que des différences quantitatives ; selon les individus le « baillement » des courbes seuil-glycémie est plus ou moins accentué ; il peut être à peu près nul. Ceci est vrai également pour la zone des hautes glycémies en deçà de 10 grammes.

Du côté des basses glycémies le seuil vient progressivement s'accoler à la glycémie quand on rend un sujet aglycosurique ; ce point d'accolement représente le taux de glycémie pour lequel le sucre cesse d'être qualitativement appréciable dans l'urine (seuil des auteurs scandinaves). Pour Chabanier (qui admet que tout sujet, même normal, élimine une petite quantité de glucose dans ses urines) la courbe du seuil ne se confond pas à cet endroit avec celle de la glycémie. A partir de ce point d'accolement elle la suit, lui reste étroitement parallèle, mais ne la coupe pas

et ne lui devient jamais supérieure. Le point d'accolement des courbes seuil-glycémie représente seulement un point d'inflexion de la courbe du seuil, à partir duquel elle cesse d'être étroitement accolée à la glycémie (du côté des hautes glycémies) et va s'en écartant davantage au fur et à mesure que le taux du glucose sanguin augmente. Chabanier spécifie d'ailleurs qu'il n'attribue à cette manière de voir que la valeur d'une hypothèse de travail permettant de traduire les phénomènes d'une façon concrète.

Cet auteur envisage deux facteurs, particulièrement importants selon lui, susceptibles de modifier les rapports du seuil et de la glycémie.

1° *Teneur de la ration en hydrates de carbone.* — Un régime riche en hydrates de carbone éloigne le seuil de la glycémie ; un régime anhydro-carboné l'en rapproche.

On ne peut dans tous les cas attribuer ce rapprochement à une chute de la glycémie car on peut le voir dans des cas où celle-ci ne varie pas ou même s'élève. Chabanier cite des observations de Joslin, de Menke et Blum, dans lesquelles une même glycémie coexistait ou non avec une glycosurie suivant que le malade était à un régime mixte ou anhydro-carboné.

De plus on sait qu'il est possible, après avoir soumis un diabétique au jeûne hydro-carboné, de lui donner un régime comportant à nouveau des hydrates de carbone, sans voir la glycosurie annulée par le jeûne, reparaître. Or, dans certains de ces cas, la reprise du régime mixte est suivie d'une ascension de la glycé-

mie qui arrive à un taux parfois supérieur à celui qui existait avant le jeûne hydrocarboné. De tels faits ne peuvent être attribués qu'à la persistance de l'accolement du seuil à la glycémie, accolement dû lui-même au jeûne du malade. De sorte que la privation d'hydrates de carbone aurait une action non seulement immédiate, mais encore durable sur le seuil.

En somme la restriction en hydro-carbonés élève le point d'inflexion de la courbe du seuil (autrement dit le seuil des auteurs scandinaves) ; elle tend à *rapprocher* la courbe du seuil de celle de la glycémie, à réduire leur bâillement.

Le régime riche en hydrates de carbone a une action *inverse* ; il abaisse le point d'inflexion, il accentue le bâillement des deux courbes.

Les modifications imprimées au seuil par une phase de restriction en hydrocarbonés sont susceptibles de persister dans une certaine mesure (coïncidence de ce phénomène avec celui désigné par Von Noorden sous le nom d'augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone).

Dans leur rapport au Congrès de Strasbourg en 1921, Ambard et Chabanier signalent que cette influence du régime sur le seuil rénal avait déjà été constatée par Raphaël Lépine. Voici ce qu'ils écrivent à ce sujet : « L'un des travaux les plus importants à « notre avis est celui publié par Lépine en 1905. L'au-
« teur dépancréate des chiens pour les rendre glyco-
« suriques. A un régime ordinaire ces animaux ont
« des glycémies comprises entre 3 et 4 grammes. Or
« fait remarquable, ces mêmes animaux soumis au

« jeûne, ont des glycémies qui augmentent pour atteindre jusqu'à 5 grammes, cependant que leur glycosurie diminue. Lépine note expressément cette ascension de la glycémie avec diminution concomitante de la glycosurie et comme ce fait va à l'encontre de l'idée classique que la glycosurie augmente d'ordinaire avec l'ascension de la glycémie, il propose de l'expliquer par un comportement spécial du rein. Aujourd'hui nous dirions que dans les observations de Lépine le seuil s'était relevé. »

2° *Action de l'insuline.* — Cette action est en tous points comparable à celle exercée par les hydrates de carbone. L'administration d'insuline élève le point d'inflexion de la courbe du seuil et tend à rapprocher cette courbe de celle de la glycémie, à réduire leur bâillement. La suppression de la médication insulinique a un effet inverse. Pas plus que pour les hydrates de carbone cette action de l'insuline ne peut s'expliquer purement et simplement par la chute de la glycémie que cette médication est susceptible de déterminer. Dans plusieurs cas en effet, que cite l'auteur, la convergence du seuil vers la glycémie s'est manifestée pour des glycémies de même ordre.

3° *Mécanisme de l'action exercée.* — Chabanier explique cette action par ce fait que la réduction des hydrates de carbone comme la médication insulinique ont pour résultat de niveler en quelque sorte la glycémie nycthémérale, d'atténuer dans une notable mesure les variations quotidiennes plus ou moins considérables de la glycémie. Ceci ressort d'épreuves ins-

tituées dans le but de vérifier cette explication. Toutes les fois que les variations nycthémérales du glucose sanguin étaient réduites à leur minimum l'auteur constatait la tendance du seuil à s'accoler à la glycémie.

Inversement c'est par l'ampleur qu'elles impriment aux oscillations du taux glycémique que les rations riches en hydrates de carbone abaissent le point d'accolement du seuil et font bâiller l'angle des courbes représentatives du seuil et de la glycémie.

Théorie de Chabanier

De ces recherches, Chabanier conclut que l'élément rénal joue un rôle prépondérant dans l'allure symptomatique et évolutive du diabète.

C'est l'élément rénal qui commande l'allure clinique du syndrome diabétique. Il distingue le comportement du seuil chez les non-diabétiques et chez les diabétiques.

Chez *les non-diabétiques* il décrit trois types :

1° Le seuil ne se laisse pas déprimer quelles que soient les oscillations de la glycémie. C'est le type normal.

2° Le seuil se laisse déprimer par des oscillations anormalement brusques et amples du glucose sanguin. C'est la glycosurie alimentaire ou encore le diabète rénal intermittent (cyclic rénal glycosuria des auteurs scandinaves).

3° Le seuil est déprimé par les oscillations même faibles de la glycémie. C'est là le type diabète rénal permanent.

Chez *les diabétiques* trois types également :

1° Le seuil demeure accolé à la glycémie et ne s'en détache pas quelle que soit la brusquerie des variations de cette dernière. Il y a hyperglycémie sans glycosurie ; il y a diabète car la glyco-régulation est troublée. C'est le type sans élément rénal.

2° Le seuil demeure accolé à la glycémie et ne s'en détache que sous l'influence de poussées anormalement brusques du taux du sucre sanguin. C'est le diabète vrai avec élément rénal faible. Les sujets sont habituellement aglycosuriques.

3° Le seuil se laisse déprimer par les oscillations ordinaires de la glycémie. Ce sont des diabétiques vrais à diabète rénal permanent.

Chabanier en distingue deux types :

a) L'élément rénal est modérément marqué : ce sont les diabétiques gras.

b) L'élément rénal est fortement accusé : ce sont les diabétiques consomptifs.

Recherches de Rathery

Les recherches effectuées par Rathery et Gruat en utilisant la même méthode de repérage du seuil n'ont confirmé qu'en partie les résultats de Chabanier. Ces deux auteurs ont étudié le seuil chez des diabétiques vrais. Ils classent leurs résultats en deux groupes :

1° *Etude des seuils chez des malades différents :*

Sur 33 examens le seuil était égal ou supérieur à 3 dans 5 cas ; à 2 dans 10 cas ; à 1 dans 16 cas ; au dessous de 1 dans deux cas.

Le seuil du glucose est donc infiniment variable suivant les malades, et s'il se trouve parfois élevé, il avoisine assez souvent 1 gramme sans même atteindre 1 gr. 50. Retenons ce fait très important, et signalé également par les auteurs scandinaves, ainsi qu'Ambard et Chabanier, qu'il peut être inférieur à 1 gramme chez des diabétiques vrais ; nous y reviendrons plus loin pour en dégager la valeur au point de vue qui nous occupe. —

Rapport du seuil avec le taux du glucose urinaire.— Tantôt il y a parallélisme entre l'élévation du seuil et le taux du glucose urinaire, c'est-à-dire qu'aux seuils peu élevés correspondent des glycosuries peu intenses et réciproquement, aux seuils élevés correspondent des glycosuries élevées.

Tantôt ce parallélisme n'existe pas : aux seuils bas correspondent des glycosuries relativement élevées ; aux seuils relativement élevés correspondent des glycosuries basses. Fait très important la glycosurie peut faire défaut et le seuil rester élevé.

Rapport du seuil avec la glycémie. — La corrélation entre le seuil et la glycémie est loin d'être régulière. Ordinairement les glycémies basses correspondent à des seuils bas et les glycémies élevées ont des seuils élevés ; parfois cependant une glycémie relativement élevée (2 gr. 61) correspond à un seuil bas (1 gr. 17).

En réalité, *l'excès sur le seuil* (glycémie moins seuil) est très variable d'un sujet à l'autre : il peut être léger ; d'autres fois il est plus marqué. Nous allons voir l'importance de cet excès sur le seuil pour expliquer le taux du glucose urinaire.

Rapport entre le seuil, la glycémie et la glycosurie.

— On admet communément que les glycémies élevées correspondent aux glycosuries élevées et les glycémies faibles aux glycosuries de peu d'importance. En réalité la question est infiniment plus complexe ; des glycosuries nulles ou très basses peuvent coexister avec des glycémies élevées, et la réciproque est exacte. Peut-on trouver dans l'étude du seuil l'explication des faits précédents ?

Dans la majorité des cas ce n'est pas le taux du glucose sanguin qui règle l'état de la glycosurie, mais bien *le seuil et ses rapports avec la glycémie*. En d'autres termes, l'excès sur le seuil est en général proportionnel au taux du glucose urinaire.

Cependant le parallélisme n'est pas toujours aussi net. L'excès sur le seuil n'explique pas toujours l'intensité de la glycosurie, car chez des sujets différents des excès sur le seuil de valeur approchante ne déterminent pas une glycosurie d'égale valeur.

2° Etude du seuil chez un même sujet :

Rathery et Gruat ont étudié le seuil chez leurs malades en faisant varier l'alimentation du sujet : l'examinant à jeun depuis douze heures, ou deux heures après un léger repas ; ils faisaient varier également, dans d'autres cas, la richesse de l'alimentation hydrocarbonée en maintenant un régime fixe pendant cinq ou six jours avant l'examen.

Ils ont abouti aux constatations suivantes :

Le seuil est variable chez un même diabétique ; il n'a rien de fixe. Cette variabilité semble cependant jouer un rôle fort important. Elle présente des degrés : certains diabétiques ont des seuils très variables ; ces sujets sont en général facilement influençables par le régime, il est très aisé de les rendre aglycosuriques. Chez d'autres sujets, le seuil varie fort peu — et reste toujours élevé — même avec un régime très sévère. Il s'agit de diabétiques peu influençables par le régime : ce dernier peut provoquer une baisse du seuil et une baisse de la glycosurie, mais il est très malaisé de rendre ces sujets aglycosuriques.

Le plus souvent le seuil s'élève lorsque la glycosurie augmente et s'abaisse quand la glycosurie diminue. Mais il n'en est pas toujours ainsi ; on peut se trouver devant des cas complexes dont l'interprétation est difficile.

Des faits qui viennent d'être énoncés voici les *conclusions d'ordre théorique*, que tire Rathery :

Le seuil est très différent d'un diabétique à l'autre.

L'excès sur le seuil explique un certain nombre de glycosuries, mais il existe cependant des cas où les modifications de cet excès sur le seuil sont insuffisantes pour faire comprendre les variations de la glycosurie. En tout cas, les excès sur le seuil ne sont nullement proportionnels d'un sujet à un autre, en ce qui concerne les quantités de glucose excrété par les urines.

Le rein joue certainement un rôle important dans les modifications de l'excrétion du glucose et de l'état de la glycémie : ce facteur est loin d'être négligeable.

Conclusions

Tel est l'état actuel de la question du seuil rénal.

D'une part les auteurs scandinaves admettent l'existence d'un seuil variable suivant les individus, fixe chez une même sujet et dont les variations, dans ce dernier cas, sont l'exception.

D'autre part, Chabanier et Rathery mettent en évidence un seuil extrêmement mobile non seulement d'un sujet à l'autre mais chez le même sujet. Ces deux derniers auteurs sont en désaccord sur certains points, Rathery considérant les variations du seuil comme beaucoup plus complexes que ne le croit Chabanier.

Il ne nous appartient pas de prendre parti.

Toutefois des critiques pourraient être adressées à la technique employée par Chabanier, technique basée sur l'identité des constantes uréo et glyco-sécrétoires dans certaines conditions bien définies ; on pourrait lui reprocher son caractère mathématique, guère compatible, semble-t-il, avec la complexité des phénomènes biologiques.

Nous nous contenterons de faire remarquer que les lois d'Ambarnd ne sont pas le fruit de spéculations abstraites mais dérivent directement de l'expérimentation. De plus, les premiers travaux de cet auteur sur ces questions, remontent à 1910. Depuis cette époque,

personne, à notre connaissance, n'a pu controuver l'exactitude de ses recherches.

Dans l'exposé des idées de Chabanier il faut distinguer d'une part les faits constatés (variabilité du seuil, les rapports de ce seuil avec la glycémie et la glycosurie) et d'autre part la théorie bâtie pour expliquer ces constatations.

Pour les premiers il est à remarquer qu'ils ont été confirmés en partie par les recherches effectuées parallèlement par Rathery et Gruat. Comme Chabanier, ces auteurs admettent que le seuil est très mobile et que cette mobilité a une grande importance pronostique.

Quant à la théorie que Chabanier propose (et qui aboutit à donner au rein un rôle prépondérant dans le diabète) elle est basée sur l'hypothèse de l'existence réelle du seuil. Nous avons vu plus haut ce qu'il faut entendre par seuil rénal. Ambard lui-même n'a jamais donné à cette notion d'autre valeur que celle d'une représentation commode des phénomènes qui se passent au niveau du rein. Il est difficile dans ce cas d'admettre une théorie de l'importance de celle formulée par Chabanier, et reposant sur une base aussi fragile. C'est là l'avis de Rathery.

Pour cet auteur, le rein intervient certainement et fréquemment dans le syndrome diabétique ; mais il ne faut pas exagérer l'importance de cette intervention. Il faut utiliser la notion de seuil comme une image commode, on ne doit pas lui donner une importance physiologique qu'elle n'a pas.

Au terme de cet exposé sur le problème du seuil rénal, faut-il penser que le diagnostic de diabète rénal exige de longues et minutieuses recherches sur la situation de ce seuil ? Nullement. Un signe déjà signalé et facile à constater demeure : c'est la coexistence d'une glycosurie et d'une glycémie normale. Le trouver doit faire penser immédiatement à un diabète rénal possible, car il indique un abaissement du seuil. Est-ce à dire que la constatation d'un seuil rénal bas situé suffit pour faire le diagnostic de glycosurie rénale ? En aucune façon. Nous avons vu que cet abaissement peut exister dans le diabète vrai. Il est des cas de diabète bénin, souvent méconnus, où la glycémie a un taux à peine au-dessus de la normale (1,30 à 1,40) et qui peuvent parfaitement avoir un seuil bas ; ou bien il peut s'agir d'un diabétique traité, chez qui le taux du sucre du sang a été ramené à la normale par le régime.

Ce qui va distinguer le diabète rénal du diabète vrai c'est la possibilité de mettre en évidence, dans ce dernier cas, l'existence d'un trouble profond de la fonction glyco-régulatrice, trouble qui n'existe pas dans le diabète rénal.

Cette *absence de trouble de la glyco-régulation* sera le second critère du diabète rénal.

Comment allons-nous explorer cette fonction ? C'est l'objet du chapitre qui va suivre.

CHAPITRE III

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée

Colrat, en 1875, et R. Lépine, en 1876, ont proposé pour la première fois de poser le diagnostic de certaines affections du foie, par la recherche d'une glycosurie possible à la suite de l'ingestion d'une forte dose de glucose. Cette méthode fut reprise par Gilbert et Baudouin, d'abord pour l'exploration des fonctions hépatiques, puis de la glycorégulation. Actuellement ce n'est plus la glycosurie qui peut se produire après ingestion de glucose que l'on considère, mais les variations de la glycémie consécutives de cette ingestion.

Conditions de son application

Dans quelles limites peut-on dire que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (glycose tolérance test des auteurs américains) est normale ? Tout dépend de la technique choisie.

On peut administrer le glucose par trois voies :
1° La voie rectale qui n'a été utilisée que par Tallermann ; 2° La voie veineuse, procédé malaisé qui néglige le facteur de la circulation porte et le rôle d'arrêt

du foie pourtant capital ; 3° La voie buccale, universellement adoptée.

Quelle quantité de glucose allons-nous donner à notre patient ? Hammann et Hirschmann font absorber 100 grammes de glucose dissous dans 300 centimètres cubes d'eau. Jacobsen, Hopkins utilisent aussi 100 grammes de glucose, Bailey 30 grammes, Achard, Ribot, Binet, puis Rouillard, 20 grammes seulement. D'autres auteurs recommandent de doser le glucose d'après le poids de l'individu examiné (Gilbert, Schneider, Bock). Graham, Hopkins, Strouse, Janney et Isaacson donnent 1 gr. 75 par kilo de poids et 2 cm³ 5 d'eau par gramme de glucose, ce qui fait pour un homme de 60 kilos, 100 grammes de sucre dissous dans 250 cm³ d'eau.

Il y a inconvénient à ce que tous les auteurs n'utilisent pas la même dose. Les résultats sont plus difficilement comparables. La dose de 20 grammes employée par Achard est insuffisante ; l'hyperglycémie provoquée est trop fugace ; on n'a pas le temps de la saisir.

Des expériences de Hammann et Hirschmann, de Kingo Goto, de K. Hansen montrent que si la hauteur de la courbe ne varie guère quelle que soit la quantité de glucose ingérée, il n'en est plus de même pour la durée de la réaction ; celle-ci est d'autant plus prolongée que les doses sont plus fortes (200, 300, 400 grammes de glucose).

Actuellement la plupart des auteurs ont adopté la dose de 50 grammes de glucose (Maclean, Lawrence, M. Labbé).

M. Labbé dissout les 50 grammes de glucose dans 100 grammes d'eau et fait boire ensuite de demi-heure en demi-heure, 100 grammes d'eau pour favoriser la diurèse et obtenir toutes les demi-heures une émission d'urine dans laquelle on peut rechercher le sucre afin de déterminer le seuil de cette substance.

Grott et ses collaborateurs donnent le glucose dissous dans 100 cm³ d'eau et font également avaler au malade d'heure en heure un verre de liquide. Comme M. Labbé, ces auteurs ajoutent du jus de citron dans la solution de glucose afin d'éviter le dégoût possible du sujet examiné.

M. Labbé attribue une grande importance à la nature du glucose employé ; il existe dans le commerce des produits impurs contenant une proportion variable de dextrines, que cet auteur conseille de rejeter. Pour sa part il emploie toujours du glucose purifié, cristallisé, blanc, contenant seulement 3 à 4 % d'eau ; ainsi on a à toutes chances de donner au sujet exactement les 50 grammes qu'il doit ingérer.

Les conditions dans lesquelles doit se trouver le sujet en expérience ont été définies d'une manière très précise par Grott et ses collaborateurs.

1° En premier lieu le sujet doit être à jeun sans exception aucune. Hammann et Hirschmann, Maclean, Vigneaud et Karr ont en effet montré qu'une deuxième ingestion d'hydrates de carbone répétée deux heures après la première (alors que chez l'homme normal le taux du sucre sanguin est revenu à son niveau initial) n'occasionne pas d'élévation de la courbe de la glycémie, ou bien si cette élévation se

produit, elle est minime. On peut expliquer ce fait de la façon suivante : l'appareil glyco-régulateur a déjà été mis en jeu par la première dose d'hydrates de carbone ; il est pour ainsi dire prêt à accomplir immédiatement le travail qu'on va lui demander à nouveau. En conséquence pour que l'expérience ne soit pas faussée on la fera le matin à jeun, c'est-à-dire douze heures environ après le dernier repas.

2° Le régime suivi pendant les jours précédant l'examen a une très grande importance. De nombreux auteurs ont étudié cette question (Vigneaud et Karr en 1925, Greenwald, Gross et Samet, Sweeney, Stenstroem, John). La plupart des cliniciens sont d'accord pour reconnaître que pendant les deux ou trois jours précédant l'épreuve au glucose le malade doit avoir été soumis à un régime mixte normal. De cette façon les résultats peuvent être jugés avec justesse. Tel est l'avis de Noorden et Isaac, Lawrence, Malmros, Salen et Nyren.

3° Il est important également que, pendant les deux ou trois jours précédant l'examen, le sujet ait gardé un bon équilibre psychique. De même les efforts physiques ont un rôle non négligeable : ils ont pour résultat d'abaisser la valeur des chiffres obtenus. Le travail physique amène une diminution du taux sucre sanguin.

4° Il faut autant que possible commencer l'épreuve au moment du déjeuner habituel du malade ; l'hyper-sécrétion physiologique, à heure fixe, accompagnée de la sensation de faim étant de règle chez les personnes menant une vie réglée au point de vue de l'ali-

mentation, les résultats de l'expérience pourraient être faussés : on obtiendrait une glycémie plus basse.

5° Enfin, pendant l'examen le patient doit être au repos et éviter toute émotion.

Toutes les causes d'erreur que nous venons d'énumérer n'ont pas beaucoup d'importance si le malade à qui l'on a affaire est un diabétique certain ; dans ce cas la réponse donnée par son mécanisme glyco-régulateur est telle que même quelques modifications légères de sa courbe ne peuvent fausser le diagnostic. Par contre s'il s'agit d'un diabète léger, tout à son début, il faut avoir soin de satisfaire aux conditions ci-dessus afin de pouvoir poser un diagnostic sûr.

Disons maintenant quelques mots sur la marche de l'expérience.

On fait une première ponction veineuse à jeun avant l'ingestion du glucose ; ensuite les prises de sang sont faites de demi-heure en demi-heure pendant deux heures et demie au moins, alternant avec la prise d'échantillons d'urine permettant de déceler la glycosurie, et, si elle existe, de l'évaluer quantitativement. En ce qui concerne la glycosurie il faut considérer non le taux du sucre par litre, mais la quantité réellement excrétée pendant la durée de l'épreuve.

L'inconvénient des ponctions veineuses c'est qu'elles peuvent être la source d'un ennui réel chez des femmes ou des enfants. Aussi l'apparition des micro-méthodes a-t-elle séduit les cliniciens. Nous avons exposé plus haut leurs avantages et leurs inconvénients ; nous n'y reviendrons pas. Grott, Kowalski et Windyga au cours des importantes recherches qu'ils

ont faites sur le diagnostic précoce du diabète sucré, se sont servis de la méthode de Maclean qui utilise une goutte de sang prise à la pulpe du doigt ; ces auteurs se déclarent satisfaits des résultats qu'ils en obtiennent. M. Labbé utilise la méthode de Bang et estime qu'elle lui donne des chiffres d'une précision tout à fait suffisante. Si l'on emploie les micro-méthodes, les prises de sang peuvent être multipliées sans inconvénient.

Ceci étant posé quelle doit être l'allure de la courbe d'hyperglycémie provoquée chez un sujet sain, placé dans les conditions que nous venons d'exposer ?

Ce que doit être l'épreuve d'hyperglycémie provoquée normale

L'importance de la réaction est indiquée par l'élévation de la glycémie au-dessus du chiffre initial et par le temps mis pour revenir à ce chiffre initial.

Gilbert et Baudouin dans leur rapport au Congrès de Strasbourg ne tenaient compte que de l'élévation de la glycémie une heure après l'absorption de glucose ; mais le taux maximum est atteint au bout d'un laps de temps qui peut varier selon les sujets, de sorte qu'un dosage fait une heure après l'ingestion de glucose ne donne qu'une mesure inexacte de la réaction (M. Labbé). Les auteurs américains, Hammann et Hirschmann, H. John ne tiennent généralement compte que de la durée de la réaction. Pour H. John, la glycémie doit être revenue à la normale au bout

de deux heures au plus chez un sujet sain. Une durée de trois heures se voit chez les prédiabétiques ; chez les diabétiques la durée de la réaction est supérieure à quatre heures. Cet auteur pense qu'on pourrait se contenter d'une détermination de la glycémie trois heures après le début de l'expérience. Si à ce moment la glycémie n'était pas revenue à la normale on pourrait selon lui affirmer le diabète.

On peut dire que le délai de deux heures chez l'homme sain est unanimement accepté. Après ingestion de 50 grammes de glucose le taux de la glycémie doit être revenu à la normale, ou au-dessous de la normale, une heure et demie à deux heures tout au plus après l'administration de l'hydrocarboné. La hauteur du sommet de la courbe considéré comme normal varie avec les auteurs. D'après Maclean l'hyperglycémie maximale peut atteindre 1,60 à 1,80 ; Salen et Nyren estiment que ce maximum varie avec les sujets mais ne dépasse pas 1,80 à 2 gr. Sur les 159 sujets normaux étudiés par Grott et ses collaborateurs 67 % ne dépassaient pas 1,60 ; 22 % allaient de 1,60 à 1,80, et 9 % de 1,80 à 2 gr.

En résumé (d'après Grott) la courbe glycémique part du taux du sucre sanguin à jeun normal qui est situé entre 0,60 et 1.10 (en moyenne 0,85) ; elle atteint son acmé au bout de 45 à 50 minutes en moyenne, ne doit pas dépasser 1,80 et au bout d'une heure et demie le taux ne doit pas être supérieur à 1,10, c'est-à-dire au taux maximum de la glycémie à jeun ; au bout de deux heures et demie le niveau du sucre dans le sang continuant à s'abaisser, oscille entre 0,60

et 1,10, c'est-à-dire dans les limites du taux à jeun (souvent à un taux inférieur au taux initial).

Le sujet ne doit pas faire de glycosurie car l'hyperglycémie normale ne dépasse pas le seuil que la plupart des auteurs situent entre 1,60 et 1,80 (en général il est à 1,80). Une glycosurie constatée alors que le sommet de la courbe n'a pas dépassé 1,80 dénonce un abaissement de ce seuil. Une telle glycosurie n'a pas d'importance si le tracé de la courbe est normal par ailleurs.

Parfois dans certains cas exceptionnels on peut considérer le métabolisme des hydrates de carbone comme normal :

1° Quand à jeun le sucre sanguin est de 1,11 à 1,20 mais qu'après 50 gr. de glucose le reste de la courbe est normal.

2° Quand le sommet de la courbe est trop élevé (entre 1,81 et 2 gr.) mais que les niveaux, à jeun et surtout après une heure et demie se trouvent dans les limites de la normale.

3° Quand au bout de une heure et demie le taux du sucre sanguin est supérieur à 1,10, mais inférieur à ce chiffre au bout de deux heures, et que par ailleurs le taux de la glycémie à jeun et le sommet de la courbe restent réguliers.

4° Quand au bout de deux heures après 50 gr. de glucose, la glycémie est supérieure à 1,10, mais inférieure au bout d'une heure et demie, en même temps que les éléments restants de la courbe sont normaux. Ceci correspond aux cas où, au bout d'une heure et demie, la glycémie retombe au-dessous de 1,10, puis remonte secondairement au-dessus de ce taux.

En France, avec M. Labbé, il est d'usage d'évaluer à la fois la hauteur de la courbe et la durée de la réaction, en mesurant la surface du triangle dessiné par cette courbe au-dessus de l'horizontale passant par le niveau initial (glycémie à jeun).

Si l'on admet (dit M. Labbé) que sur la ligne des ordonnées et celle des abscisses chaque gramme de glycémie et chaque heure de durée comptent pour un centimètre, on obtient des mesures comparables entre elles. La surface du triangle d'hyperglycémie aura pour formule : $S = \text{durée de la réaction (comptée en heures et fragments d'heure)} \times \text{élévation maxima de la glycémie au-dessus de la glycémie initiale (comptée en grammes)}$, le tout divisé par 2.

Quant au moment de la dernière mesure, le taux de la glycémie n'est pas encore retombé au chiffre initial, il suffit de prolonger la ligne qui joint les deux derniers chiffres de glycémie jusqu'au point où elle rencontre le niveau initial de la glycémie pour obtenir la durée de la réaction.

M. et H. Labbé et Fl. Nepveux ont constaté que chez un sujet normal, après ingestion de 50 gr. de glucose, la glycémie s'élève de 0,14 à 0,34 au-dessus du taux du sucre sanguin à jeun, atteint son acmé au bout d'une demi-heure et redescend bientôt, la durée de la réaction étant de une heure à deux heures. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par la majorité des auteurs français et étrangers.

La réaction du sujet se mesure par une aire de 0 cm² 20 à 0 cm² 40, la moyenne étant de 0 cm² 32. Avec les chiffres donnés par les auteurs scandinaves elle pourrait aller jusqu'à 0,80. Ces légères dis-

cordances sont d'ailleurs sans importance car dès qu'il y a un trouble de la glyco-régulation la courbe d'hyperglycémie s'élève et se prolonge.

En effet, chez le diabétique la superficie du triangle sera de 2 à 6 cm². Le diagnostic ne pourra être délicat que si l'on a affaire à une courbe très voisine de la normale. Sur ce point les auteurs scandinaves, ainsi que Grott, attachent une importance particulière à la prolongation de la réaction. Pour eux le retard de la chute de l'hyperglycémie provoquée, au delà de une heure et demie à deux heures après l'ingestion de glucose, constitue un symptôme suspect qui doit faire soupçonner un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, si léger soit-il. Une telle constatation doit faire pratiquer ultérieurement d'autres examens glycémiques afin de dépister un diabète possible à ses débuts.

Quelle est la valeur de cette courbe d'hyperglycémie provoquée et quelle confiance peut-on lui accorder ? Est-il possible sur la foi de quelques dosages et de quelques chiffres de juger une fonction aussi complexe que celle de la glyco-régulation ? Ceci a une particulière importance du point de vue qui nous occupe, étant donné que le diagnostic de diabète rénal repose presque uniquement sur la valeur des tests biochimiques.

Ici c'est l'expérience qui doit nous mettre en confiance ; les nombreux travaux faits sur ce sujet ont sanctionné la valeur de cette épreuve. Les auteurs scandinaves affirment que dans les cas de diabète vrai la courbe de l'hyperglycémie provoquée n'est

jamais normale; sauf peut-être au cours de diabètes *légers*, déjà *traités* mais cela d'une façon tout à fait exceptionnelle. M. Labbé qui a fait de nombreuses recherches sur ce point se montre tout aussi affirmatif. « Une forte réaction ne manque jamais chez le diabétique, écrit-il, même lorsque à la suite d'un traitement efficace la glycosurie a disparu ; elle montre la constance du trouble glyco-régulateur que le traitement peut masquer mais non supprimer. Elle est indépendante de la glycémie initiale et se produit aussi bien quand le diabétique offre à jeun une glycémie normale, que lorsqu'il a une hyperglycémie constante. Elle est donc un des meilleurs stigmates de l'état diabétique. »

H. John qui a beaucoup étudié cette épreuve, Williams, Rosenberg, lui accordent une grande valeur diagnostique. En Amérique, en Angleterre, en Allemagne, en Suisse, nous voyons l'épreuve d'hyperglycémie constamment employée.

Mais, et nous revenons sur ce point, il est nécessaire pour que ce test soit vraiment « infallible » qu'une condition fondamentale soit observée. Il faut que le sujet ait été soumis, dans les trois ou quatre jours qui précèdent l'expérience à un régime normal au point de vue de la quantité en hydrates de carbone. Noorden et Isaac, Stenstroem, Malmros et d'autres auteurs sont absolument formels sur ce point. Des séries d'expériences précises leur ont montré qu'un individu tout à fait sain, peut faire une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale, voire même comparable à celle d'un vrai diabétique s'il a été

soumis dans les quelques jours précédant l'expérience à un jeûne hydrocarboné, même partiel. Tel est également l'avis de Salen et Nyren qui insistent particulièrement sur cette condition.

Certains auteurs ont essayé de raffiner l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Déjà en 1919, Hammann et Hirschmann ont démontré qu'une seconde dose de glucose administrée au moment du retour de la glycémie à la normale ne détermine pas d'hyperglycémie chez le sujet sain. Ce fait a été confirmé par Wesselow et Maclean (1920), par Vigneaud et Karr (1925).

Nous citerons la méthode employée par Staub et Traugott : ceux-ci donnent 20 gr. de glucose à jeun, puis 50 gr., trente minutes après, c'est-à-dire au moment où la glycémie revient à son taux normal, puis 100 gr. encore au bout des trente minutes suivantes. Chez les individus sains on ne remarque pas de modification de la courbe lors de la deuxième et de la troisième ingestion de glucose. Il n'en est pas de même chez les diabétiques : la courbe remonte. Von Noorden s'est basé sur ce fait pour recommander l'ingestion de quantités croissantes de pain au lieu de glucose.

Quoique intéressante cette méthode n'a pas eu beaucoup de succès. De nombreux expérimentateurs ont constaté que même chez le sujet sain la courbe de la glycémie pouvait présenter des ressauts lors des deuxième et troisième doses. Salen et Nyren se sont prononcés contre cette méthode ; il faut d'après eux

renoncer à ce mode d'exploration du fonctionnement des îlots de Langherans.

Récemment Svartz et Birger Enoeksson ont recherché pourquoi le phénomène décrit par Staub et Traugott manque parfois nettement. Ils ont repris la question en administrant à un certain nombre de sujets 1 gramme de glucose par kilo de poids et ont étudié avec soin la courbe d'hyperglycémie de chacun de ces sujets. Ensuite ils leur ont donné un nouveau repas d'épreuve, suivi une à trois heures plus tard, d'un autre repas. Ils ont constaté que pour que le phénomène de Staub-Traugott soit positif il faut que la seconde administration d'hydrates de carbone soit faite au moment où la courbe d'hyperglycémie est à son maximum ou tout au plus alors qu'elle redescend. Si cette seconde dose est donnée quand le taux du sucre sanguin est redevenu normal on constate une réascension de la glycémie tout à fait comparable à la première.

Cependant cette méthode est encore trop discutée pour qu'on puisse l'admettre de façon définitive. L'épreuve que nous avons décrite est plus simple et donne des résultats tout à fait satisfaisants. Dans les cas où les conditions matérielles ne permettraient pas des prises de sang répétées, on peut se contenter (suivant Grott) d'évaluer la glycémie une heure et demie à deux heures après avoir donné la dose de glucose. Si le sucre sanguin est revenu à son taux initial et si d'autre part le sujet n'a pas eu de glycosurie on peut considérer sa fonction glyco-régulatrice comme normale.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée n'est pas la seule employée pour explorer la fonction glycoréglatrice. On utilise également l'épreuve de l'hypoglycémie provoquée à l'insuline. Mais par cette dernière méthode on obtient une courbe beaucoup plus irrégulière que celle donnée par la précédente. En conséquence si l'on veut déterminer cette courbe d'une façon suffisamment rigoureuse il faut pratiquer des prises de sang très souvent répétées d'où la nécessité de l'emploi des microméthodes. Pour ces raisons, cette épreuve de l'hypoglycémie provoquée est d'une application moins facile, partant moins courante que celle que nous avons décrite. Comme celle-ci donne des résultats satisfaisants, on peut fort bien s'en contenter pour le diagnostic du diabète rénal.

Glycémie normale à jeun, abaissement du seuil, absence de trouble de la glyco-régulation tels sont les caractères bio-chimiques du diabète rénal.

Il nous reste maintenant à envisager brièvement ses caractères cliniques, sa pathogénie et ses rapports avec le diabète sucré.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Caractères cliniques du diabète rénal

La glycosurie

La glycosurie sans hyperglycémie est par définition un caractère essentiel du diabète rénal.

On trouve ce symptôme dans toutes les observations publiées sur ce syndrome ; à lui seul il permet d'affirmer l'existence d'une perméabilité exagérée du rein au glucose, quand il coïncide avec une glycémie normale ou au-dessous de la normale ; par conséquent de soupçonner le diabète rénal.

La glycosurie est en général permanente ; on l'observe à jeun, elle persiste même dans le jeûne prolongé ; le seuil dans ce cas est toujours inférieur à la glycémie. Il est souvent si bas que, même si on détermine une hypoglycémie artificielle par injection d'insuline le sucre passe toujours dans les urines.

Parfois cependant elle fait défaut à jeun et n'apparaît qu'après les repas ; en effet certains sujets présentent, à jeun, une glycémie un peu inférieure au

seuil, mais après l'ingestion d'une dose modérée d'hydrates de carbone (celle que comporte par exemple un repas ordinaire) elle monte au-dessus du seuil et la glycosurie apparaît. Il faut bien préciser que dans ce cas encore c'est par abaissement du seuil rénal que le sucre passe dans les urines, la glycémie oscillant (après ingestion d'hydrates de carbone) dans des limites parfaitement normales. Ainsi s'explique la « glycosurie intermittente rénale » (glycosurie cyclique alimentaire) des auteurs scandinaves. M. Labbé a signalé dans une leçon clinique deux jeunes gens chez qui des phénomènes de cet ordre avaient fait penser à un diabète vrai. Naturellement, ces glycosuries cycliques rénales doivent être soumises à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée qui permettra de les distinguer des glycosuries intermittentes, symptomatiques d'un diabète vrai : dans ces dernières, le seuil n'est pas abaissé : c'est l'élévation anormale de la glycémie post-prandiale qui détermine la glycosurie.

Jacobsen, Knud Faber et Norgaard ont décrit sous le nom de glycosuries cycliques alimentaires, ces diabètes rénaux intermittents ; Graham en a rapporté deux cas. Ils ne semblent pas devoir être aussi rares que le pensent certains auteurs et il est probable qu'il existe tous les types correspondant aux échelons divers occupés par le seuil du glucose.

Le taux de la glycosurie est très variable : en général faible il peut atteindre 79 grammes par jour (cas de M. Labbé) même 100 gr. (Knud Faber), osciller de 15 à 122 gr. par jour (Marsch). Mais ceci est tout à fait rare ; dans la majorité des cas la glyco-

surie va de 3 à 20 gr. par jour ; dans la règle elle ne dépasse guère ce dernier chiffre.

Un caractère clinique important est le défaut d'action des régimes sur la glycosurie (M. Labbé). Tandis que dans le diabète vrai, bénin ou grave, la glycosurie est toujours influencée nettement par le taux de l'ingestion hydrocarbonée, dans le diabète rénal la glycosurie n'est pas sensiblement modifiée par le taux des hydrates de carbone ingérés. Klemperer a soutenu que la glycosurie du diabète rénal est indépendante de l'alimentation ; après lui Tachau, Galambos, Salomon, Castex ont insisté sur ce point. Cependant le fait n'est pas tout à fait exact ; il n'y a pas une réelle indépendance entre le régime et la glycosurie, et dans quelques cas la réduction des hydrates de carbone de la ration diminue de quelques grammes l'élimination du sucre par les urines ; assurément l'influence de l'alimentation se fait moins sentir ici que dans le diabète vrai ; mais une observation attentive permet encore de l'apercevoir. Elle était manifeste dans les observations de Lüthje, Naunyn, Bönninger, Weiland, Knud Faber, Roger.

Mais le plus souvent il est impossible de noter une concordance aussi régulière. Parfois l'absorption d'hydrates de carbone est suivie d'une glycosurie plus faible qu'à jeun : et même certains auteurs, Allen, Castex ont réussi à faire disparaître la glycosurie avec un régime riche en glucides tandis qu'un régime riche en protides la faisait réapparaître.

Chaque sujet a son coefficient d'assimilation des glucides qui lui est propre, qu'il soit diabétique ou

non. On peut admettre avec Rathery que d'une façon générale, ce qui caractérise le diabète rénal, c'est la non élévation de la glycosurie sous l'influence de quantité croissantes mais modérées de glucides. En d'autres termes le sujet reste glycosurique, que son alimentation soit pauvre en glucides ou qu'elle en renferme une certaine quantité, contrairement à ce qui existe chez le diabétique, chez qui (tout au moins dans le diabète simple) il existe pour chaque sujet une quantité de glucides qu'il peut tolérer sans présenter de glycosurie. Dans le diabète rénal, quel que soit le régime, la glycosurie persiste.

L'acidose n'a rien à voir avec la glycosurie rénale. Cela ne veut pas dire qu'on ne puisse jamais l'y rencontrer : certains glycosuriques, affolés à l'idée d'être de vrais diabétiques, mal dirigés dans leur cure diététique, seraient arrivés à une telle réduction des hydrates de carbone de leur ration, qu'ils détermineraient une véritable cétose de jeûne. Mais dans ce cas il faut examiner de très près la légitimité du diagnostic de diabète rénal, dont quelques observations récentes avec légère acétonurie, ont trait incontestablement à de vrais diabètes : tel le prétendu cas de passage publié en juin 1931 par Gottschalk et Springborn, où la glycémie à jeun a un caractère nettement pathologique. Dans d'autres cas, authentiques cette fois, de diabète rénal une cétose légère peut être mise sur le compte d'une insuffisance hépatique concomitante (M. Labbé). Nous aurons à revenir sur cette question de l'acétonurie du diabète rénal quand nous chercherons à savoir s'il a des rapports avec le diabète vrai.

**Le diabète rénal a-t-il des caractères cliniques
qui lui soient propres ?**

Dans la règle sa symptomatologie clinique est entièrement muette. Pour en parler on est obligé d'énumérer les signes du diabète vrai et dire que le diabète rénal ne les présente pas : ni polyurie, ni polydypsie, ni amaigrissement, ni acidose, ni complication (furoncles, prurit, gangrène, etc.)

Et cependant, l'absence de signes cliniques chez un glycosurique n'est même pas caractéristique. Cette innocuité peut être, en dehors de tout traitement, très prolongée. Rathery insiste avec raison sur ce point ; on ne pose plus le diagnostic de diabète vrai en se basant sur la polyurie, la polydypsie, la polyphagie ; l'absence de ces symptômes ne suffit pas pour faire le diagnostic de diabète rénal. Le terme de « diabète innocent » ne peut donc équivaloir à celui de diabète rénal.

A l'inverse, on peut observer dans la glycosurie rénale pure des signes qui font songer au diabète vrai. Quand un sujet élimine 40 ou 50 grammes de sucre par jour, ou même 100 grammes comme dans le cas de Knud Faber, on ne voit pas pourquoi il n'aurait pas le droit d'être polyurique et légèrement altéré. Si de plus il réduit sa ration à la suite de conseils inopportuns, il ne faut pas s'étonner qu'il maigrisse. Ces faits sont très rares, parce que les taux élevés de glycosurie sont exceptionnels, mais ils n'autorisent pas à conclure en faveur du diabète vrai. Il

faut bien se résigner à admettre qu'ici la clinique ne peut nous fournir aucun argument décisif.

Il y a cependant dans cette absence ordinaire de signes cliniques, dans la bénignité manifeste de cette glycosurie, des indices qui peuvent retenir l'attention et qui doivent tout au moins en faire soupçonner l'origine rénale possible.

Une condition clinique importante et sur laquelle insistent en particulier les auteurs scandinaves, est la non évolution vers le diabète sucré. Le syndrome glycosurie rénale pure demeure constamment bénin ; plus il y a longtemps que la glycosurie existe sans complications (alors que le sujet qui la présente ne suit aucun régime), plus le diagnostic est certain.

Il faut joindre à ces indices la présence, inconstante, d'autres éléments, capables d'ailleurs d'éclaircir un peu la pathogénie du diabète rénal : son caractère fréquemment familial et héréditaire, la coexistence possible d'autres troubles de la perméabilité rénale et du fonctionnement hépatique ; la mise en évidence chez ces sujets de légers déséquilibres neuro-végétatifs ou endocriniens. Nous allons les passer en revue, réservant le caractère héréditaire pour le chapitre de la pathogénie du diabète rénal ou il sera mieux à sa place.

Autres troubles des fonctions rénales

L'hyperperméabilité du rein au glucose n'est pas toujours le seul trouble du fonctionnement rénal chez les sujets atteints de diabète rénal. Dans un certain nombre d'observations, on constate en même temps des troubles associés : coefficient uréo-sécretoire supérieur à la normale et épreuve de la phénol-sulfonephthaléine indiquant une imperméabilité du rein à cette substance (cas de Lewis et Mosenthal) ; traces d'albumine et de globules rouges dans l'urine, apparaissant par périodes, dans le cas de Weiland ; albuminurie orthostatique et imperméabilité au bleu de méthylène, albuminurie néphritique (observations de M. Labbé).

Le plus souvent, l'albuminurie, qui s'est montrée au début symptomatique d'une néphrite atténuée, consécutive à une angine (par exemple), a disparu tandis que la glycosurie a persisté. Dans quelques cas, la néphrite est certaine.

M. Labbé rapproche la glycosurie solitaire du diabète rénal des albuminuries simples qui sont parfois le seul symptôme d'une néphrite chronique et offrent le même pronostic favorable. L'une et l'autre peuvent résulter d'une simple hyperperméabilité de l'épithélium rénal au glucose comme à l'albumine.

Enfin plusieurs auteurs ont signalé, au cours de néphrites chroniques, l'apparition de glycosurie sans hyperglycémie (Naunyn, Klemperer, Lüthje, Roque et Chalier). Roger a mis en évidence cette hyperper-

méabilité au glucose chez quelques néphritiques, par la glycosurie alimentaire provoquée. Ce sont là des faits qui mériteraient d'être étudiés de nouveau par le dosage exact de la glycémie et par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, car ils s'opposent à l'hyperperméabilité rénale vis-à-vis du glucose qui est le plus souvent observée au cours des néphrites chroniques. Cependant, la plupart des observations de néphrite chronique avec glycosurie et orthoglycémie sont déjà anciennes : le taux de la glycémie y est, en général, plus élevé qu'on ne saurait actuellement l'admettre pour un véritable diabète rénal. Rathery, M. Labbé font des réserves sur la légitimité de ce dernier diagnostic dans certaine de ces observations. Franconi, dans une étude récente, fait une part importante à ces lésions rénales, qui lui permettent de décrire à côté d'un diabète orthoglycémique héréditaire et familial, un diabète orthoglycémique néphrosique. Retenons que l'existence d'une glycosurie orthoglycémique non diabétique doit conduire à l'exploration minutieuse de l'excrétion urinaire, qui peut être plus ou moins anormale.

Troubles hépatiques

M. Labbé insiste sur la coexistence fréquente de petits troubles du fonctionnement hépatique et de diabète rénal : amino-acidurie, cholalurie, urobilinurie. Cette petite insuffisance hépatique est des plus difficiles à mettre en évidence par des tests bio-

chimiques. Il y a, à l'heure actuelle, une « crise » de l'exploration fonctionnelle du foie, et devant l'inconstance des résultats fournis par les épreuves les plus vantées, bien des cliniciens sont devenus sceptiques sur la possibilité de déceler une petite insuffisance hépatique. Cette attitude est injustifiée et des méthodes comme la recherche de l'urobilinurie, la galactosurie provoquée, l'élimination du rose bengale, la mesure de la bilirubinémie, donnent en clinique des renseignements qui ne sont pas négligeables.

M. Labbé pense que si on les recherchait avec soin, on découvrirait peut-être assez souvent des troubles fonctionnels du foie chez les sujets atteints de diabète rénal. Certains auteurs ont d'ailleurs invoqué l'hyperperméabilité du rein au glucose pour expliquer les glycosuries des femmes enceintes qui s'accompagnent le plus souvent de troubles hépatiques. Il semble donc y avoir une certaine relation entre les troubles du fonctionnement hépatique et le diabète rénal.

Troubles endocriniens et neuro-végétatifs

Le système glyco-régulateur peut être troublé dans nombre de syndromes endocriniens : glycosurie des basedowiens, des hypophysaires, des surrénaux, etc... L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée montre chez ces malades des courbes fortement anormales ; elles sortent donc du cadre du diabète rénal.

Cela ne veut pas dire que les sécrétions endocrines soient étrangères à la production de ce dernier syndrome ; elles peuvent intervenir soit directement, soit par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. Chez certains de ces glycosuriques, le réflexe oculo-cardiaque, les tests à l'atropine, à l'adrénaline, etc..., mettent en évidence tout au moins un déséquilibre du système vago-sympathique. E. Joël considère le diabète rénal comme une névrose : il en cite un cas chez un sympathicotonique. Grote signale que les déséquilibrés du système nerveux et plus particulièrement du sympathique, présentent une sensibilité exagérée à la phloridzine. Pico et Salomon insistent sur l'influence du système nerveux ; ils admettent également une action des endocrines. Crawford considère comme intéressante l'hypothèse suivant laquelle le seuil rénal est sous la dépendance du système nerveux organo-végétatif ; il semble en effet, d'après lui, que les glycosuriques soient souvent des déséquilibrés du sympathique ; et l'administration de médicaments tels que l'ergotamine ou l'atropine, modifie nettement l'élimination du glucose.

Il faut bien avouer que sur ce domaine, les hypothèses sont nombreuses, mais les certitudes rares jusqu'ici. Le système nerveux joue certainement un rôle dans le syndrome qui nous occupe ; mais ce rôle est encore loin d'être précisé.

Fréquence du diabète rénal

Jusqu'à ces dernières années, le diabète rénal était considéré comme relativement rare. Certains auteurs niaient même son existence et prétendaient qu'il n'y avait réellement pas lieu d'individualiser en clinique, un tel syndrome.

Ceci tient à l'absence de symptômes du diabète rénal. Il passe fréquemment inaperçu puisqu'à part une glycosurie souvent fort légère, le sujet est en parfaite santé. C'est seulement par des examens très soigneux qu'on peut le découvrir. Le plus souvent, on le trouve par hasard (examen complet d'un malade, recherche du sucre pour une assurance sur la vie, examen systématique des urines).

Pourtant, depuis dix ou quinze ans, les cas en deviennent plus fréquents. Maclean écrivait en 1924, que le diabète rénal est moins rare qu'on ne le croit habituellement et que l'on s'apercevra par l'examen, que de nombreux cas de glycosurie sont de cette nature. Cet auteur en a examiné vingt-trois en deux ans. Holst, Hatlehol partagent l'avis de Maclean. Peut-être, ainsi que le pensent certains auteurs, ces affirmations sont-elles exagérées. Toutefois, il est certain que beaucoup de diabètes rénaux passent inaperçus puisque ce syndrome ne constitue pas une véritable maladie et est souvent ignoré de celui qui en est atteint jusqu'au jour où un examen fortuit vient le lui révéler.

CHAPITRE II

Pathogénie du diabète rénal

Tout ce que nous venons de dire nous permet d'éliminer dans le déterminisme de la glycosurie orthoglycémique ou diabète rénal, un trouble de la glyco-régulation.

Avant de passer en revue les différentes théories tendant à expliquer la pathogénie de ce syndrome, disons quelques mots de la glycosurie phloridzique qui constitue, comme on le sait, un diabète rénal expérimental.

La glycosurie phloridzique

C'est Von Mehring qui la découvrit ; en 1887, il établit définitivement que cette glycosurie s'accompagne d'une glycémie normale, qu'elle se produit même chez des chiens inanitiés, qu'elle est indépendante de l'alimentation. G. See et E. Gley établissent que c'est en tant que composé spécial que la phloridzine agit ; ses produits de dédoublement n'ont aucun effet. Quinquaud montre que la quantité de glucose éliminée est de beaucoup supérieure à la

quantité de phloridzine introduite dans l'organisme ; ce n'est donc pas cette substance qui fournit le glucose que l'on trouve dans l'urine. Von Mehring étudia le premier la glycosurie phloridzique chez l'homme.

Malgré les nombreuses recherches expérimentales entreprises dans le but de déterminer le mécanisme de la glycosurie phloridzique, ce problème n'est pas encore complètement résolu.

On ne peut en tout cas voir dans ce phénomène une conséquence du dédoublement de la phloridzine en glucose et phlorétine. Il suffit pour démontrer l'in vraisemblance de cette hypothèse de faire remarquer que quelques milligrammes de cette substance en injection sous-cutanée, suffisent pour provoquer l'élimination de deux ou trois grammes de glucose.

Diverses théories ont été émises pour expliquer le mode d'action de la phloridzine ; nous allons les passer brièvement en revue.

THÉORIE PANCRÉATIQUE. — Si la phloridzine agissait sur cet organe, elle ne devrait pas modifier la glycosurie d'un animal auquel on a extirpé le pancréas. Minkowski, Hédon, Paderi ont montré l'accroissement de la glycosurie.

THÉORIE NERVEUSE. — Paderi a pensé que la phloridzine exciterait le centre glycogénique bulbaire découvert par Cl. Bernard, donc aurait une action élective sur le système nerveux central. Le Professeur Lépine a démontré d'une façon irréfutable, que la glycosurie phloridzique est indépendante du sys-

tème nerveux central. Il sectionna la moelle à différentes hauteurs à partir de la cinquième cervicale, chez dix chiens ; puis une demi-heure après il introduisit dans leur estomac, ou leur injecta sous la peau, en solution alcaline, 0,20 à 0,50 gr. de phloridzine par kilog.

Les chiens ont survécu vingt-quatre heures. Chez tous, la glycosurie a débuté dans les quatre heures consécutives à l'administration de la substance. Elle n'a pas paru notablement différer chez eux, de celle que l'on observe chez les chiens sains après l'administration de la phloridzine, sauf en ceci que la section de la moelle diminuait la diurèse. Cette existence de la glycosurie, malgré la section de la moelle, semble bien démontrer que le système nerveux central n'est pour rien dans la genèse du diabète phloridzique.

Récemment, certains auteurs ont soutenu l'hypothèse que la phloridzine agirait par l'intermédiaire du système nerveux végétatif. Brogsitter et Dreyfusz croient à l'existence d'une action sympathicotrope de la phloridzine.

THÉORIE RÉNALE. — Zuntz injecta de la phloridzine dans l'une des artères rénales d'un chien ; par cathétérisme urétéral, il s'aperçut que le sucre apparaissait d'abord en plus grande quantité dans l'urine provenant du rein injecté. Il semble donc que la glycosurie soit l'effet d'une action locale de la phloridzine sur le rein. Reste à déterminer le rôle exact du rein.

Pour von Mehring, Minkowski, Rosenfeld, Rïchter,

le sucre excrété n'est autre que le glucose du sang; ils considèrent le rein comme un filtre qui sous l'action de la phloridzine cesserait momentanément de retenir le sucre sanguin. C'est la *théorie de l'élimination*.

D'autres pensent que le rein élabore le glucose excrété avec des éléments empruntés au sang (Làvène, Paderi). C'est la *théorie de l'élaboration*.

Ces deux théories sont étayées par des arguments d'égale valeur.

THÉORIE HÉPATIQUE. — La phloridzine entraverait la transformation du sucre en glycogène (elle déterminerait alors une sorte de glycosurie alimentaire) ou activerait la transformation du glycogène en sucre.

Mais l'action de la phloridzine est indépendante des repas ; elle apparaît aussi bien chez les animaux à jeun.

Si le foie suractivé lançait plus de glucose dans la circulation, qu'il ne le fait habituellement, il y aurait hyperglycémie ; or la glycosurie phloridzique s'accompagne d'une glycémie normale ou inférieure à la normale. On a supprimé le foie fonctionnellement (injections caustiques dans le cholédoque), la glycosurie se produisait quand même. Ce sont là les expériences de Pick, Von Mehring, Thiel et Langendorf qui en concluent que le sucre éliminé se forme ailleurs que dans le foie.

Cependant, MM. Teissier et Rebattu, dans une communication à l'Académie des Sciences, en 1910, pré-

tendent qu'il y a un étroit rapport entre le foie et le rein dans la glycosurie phloridzique. Ils admettent que la symbiose hépatico-rénale, quoique encore inconnue et mystérieuse, est cependant indispensable dans le mécanisme de ce phénomène. Ces auteurs ont constaté que chez certains tuberculeux, à rein pourtant absolument sain, le phénomène de la glycosurie phloridzique peut manquer complètement. Dans chacun des cas semblables, ils ont soupçonné un trouble profond de l'état fonctionnel du foie. Chaque fois que chez un tuberculeux à reins sains, ils ont constaté cette absence de glycosurie phloridzique, ils ont trouvé en revanche des altérations hépatiques très avancées (sclérose ou dégénérescence graisseuse). Ils concluent que pour que l'épithélium rénal fabrique du sucre sous l'influence de la phloridzine, il a besoin de se trouver en présence d'un glycogène fourni par un foie en état de fonctionnement régulier d'où symbiose hépatico-rénale dans la production de la glycosurie phloridzique.

On voit que le mécanisme de cette glycosurie est fort discuté. Sans doute, il s'agit d'une action toxique de la phloridzine ; mais cette action s'exerce-t-elle sur le rein directement, ou par l'intermédiaire du système nerveux végétatif ? De plus, il semble bien, d'après la dernière théorie énoncée, que le rein ne soit pas seul en cause et que le foie joue lui aussi un rôle important dans le mécanisme de cette élimination de sucre.

Quoi qu'il en soit, ceci ne nous explique pas d'une

façon satisfaisante la pathogénie du diabète rénal.

Pourquoi le sucre passe-t-il à travers le rein ? Dire que le seuil rénal est abaissé n'est qu'une façon de traduire par des mots différents le même mystérieux phénomène. On peut logiquement faire trois séries d'hypothèses :

Ou bien le rein est réellement altéré ;

Ou bien son comportement vis-à-vis du sucre est modifié par des influences extra-rénales ;

Ou bien le sucre éliminé par les urines n'est pas le même glucose que celui auquel le rein oppose normalement une barrière efficace.

Hypothèses sur l'état physico-chimique du sucre éliminé

Cette dernière hypothèse, qu'on ne voit guère envisagée dans les traités, s'impose cependant à qui suit, fut-ce de loin, l'évolution de la stéréo-chimie moderne.

Récemment, MM. Labbé, Violle et Nepveux ont fait une communication à ce sujet.

Ces auteurs se sont posé la question suivante : alors que dans le diabète vrai, le dosage du sucre urinaire au moyen, d'une part, du polarimètre, d'autre part de la liqueur de Fehling, donne, exprimées en glucose, des quantités respectives approximativement identiques de sucre, en est-il de même en cas de diabète rénal ?

Ils ont fait cette recherche chez quatre malades : trois étaient atteints de diabète rénal pur, le qua-

trième de diabète rénal compliqué par un trouble de la glyco-régulation d'origine hépatique.

Chez ces sujets, les auteurs ont recherché si le dosage du sucre au moyen du polarimètre d'une part, au moyen de la liqueur de Fehling d'autre part, donnait, exprimé en glucose, des quantités respectives approximativement identiques de sucre, ainsi qu'il en est dans le diabète vrai.

Les résultats montrent nettement qu'il existe une différence accentuée dans les urines déféquées des diabétiques rénaux, entre les éléments qui font dévier à droite la lumière polarisée et les éléments qui réduisent la liqueur de Fehling. Les chiffres trouvés au polarimètre sont inférieurs à ceux donnés par la liqueur de Fehling. Il existe donc dans ces urines des substances qui réduisent la liqueur de Fehling et ne font pas dévier la lumière polarisée.

Les auteurs ont vérifié qu'il ne s'agissait pas d'un produit lévogyre (lévulose, ou dérivés glycuroniques), qui par sa présence diminuerait le pouvoir dextrogyre du glucose.

Ce n'étaient pas non plus des pentoses (qui réduisent la liqueur de Fehling et ne font pas dévier la lumière polarisée). Il ne s'agissait pas non plus de lactose. Ils ont pensé alors avoir peut-être affaire aux différentes formes optiques du glucose (dont la multarotation est caractéristique). On sait en effet depuis les recherches de Faurel, que le glucose peut exister sous deux formes, une forme α et une forme β qui possèdent, la forme α un pouvoir rotatoire de $\alpha_D = + 110^\circ$, la forme β un pouvoir rotatoire de

$\alpha_D = + 19^\circ$. Le pouvoir rotatoire de ces deux formes est instable, puisqu'il converge vers un pouvoir rotatoire stable qui est $\alpha_d = + 52,6$.

Pour vérifier les propriétés de changement de rotation du glucose, les urines non déféquées, ont été chauffées pendant une demi-heure au bain-marie afin de stabiliser les sucres et après refroidissement et défécation, la déviation polarimétrique a été déterminée de nouveau. Les chiffres polarimétriques concordaient cette fois presque avec ceux obtenus par la liqueur de Fehling.

Chez le diabétique vrai, il n'existe par contre aucun changement dans la déviation polarimétrique, avant et après chauffage des urines.

Les auteurs se sont demandé jusqu'à quel point la présence de ces substances anormales, trouvées dans les urines des diabétiques rénaux, conditionnaient leur diabète rénal. Ils n'ont pu trouver de réponse vraiment satisfaisante ; néanmoins, ils concluaient en disant que parmi les facteurs qui expliquent le passage plus facile du glucose à travers le rein, passage qui représente la caractéristique physiopathologique du diabète rénal, on doit tenir compte, à côté d'une condition histophysiologique, l'hyperperméabilité de la cellule rénale au glucose, d'une seconde condition, humorale celle-la, la modification des propriétés physico-chimiques des glucoses éliminés.

Il est évident que tout est encore à faire dans cette voie de la stéréo-chimie. Il nous a paru pourtant intéressant de rapporter cette observation.

Le Professeur Lépine a émis l'hypothèse que le sucre se trouve dans le sang à l'état de combinaison lâche le préservant de l'élimination rénale ; il ne serait pas librement dissous dans le plasma. Quand cette combinaison protectrice ne se fait pas, ou se détruit facilement, le rein élimine le glucose, d'où glycosurie avec normo ou hypo-glycémie.

Rôle des influences extra-rénales

Parmi les théories de l'influence neuro-endocrinienne sur la fonction rénale, nous avons signalé celle de Joel et Grote. Dünner pense lui aussi que dans le diabète rénal, il y a hyperexcitabilité du système nerveux sympathique. Pour Pico et Salomon, l'hypophyse doit être mise en cause pour expliquer les glycosuries anhyperglycémiques qui se produisent au cours de la grossesse.

Grünke croit que les protéines, leurs produits de dédoublement, exercent sur le rein une excitation directe ou indirecte (par l'intermédiaire du système nerveux ou des glandes endocrines) qui provoquerait la glycosurie.

Pour Castex, ce sont des toxines entérogènes qui causent la glycosurie. Il suffit de mettre les malades à un régime albuminoïde intense pour voir revenir la constipation et tous les phénomènes d'intoxication intestinale ; en même temps, la glycosurie s'accroît. Il attribue une part importante dans la genèse de la toxémie intestinale aux parasites de l'intestin,

des protozoaires pour la plupart, constatés chez un grand nombre de malades. En combattant ces protozoaires, en donnant un régime approprié, c'est-à-dire en jugulant la toxémie, il obtint la disparition du diabète rénal chez ses malades.

Les expériences de Bock et Hoffmann, de Underhill et Closson ont montré que des injections intraveineuses de chlorure de sodium provoquent des glycosuries transitoires sans hyperglycémie ; d'autre part, Loeb dans ses expériences, a vu que les sels de calcium se comportent à cet égard en antagonistes des sels de sodium. M. Labbé a pensé que le traitement calcique pourrait modifier la perméabilité pathologique du rein à l'égard du glucose et a institué celui-ci dans son premier cas de diabète rénal. Au bout de deux ans, la glycosurie était tombée de 32 gr. à 0 gr. 25.

Hamburger et Brinkmann, Howard, ont également incriminé la baisse du calcium sanguin. Mais cette hypocalcémie n'a pas été retrouvée par la plupart des auteurs, et malgré quelques succès, les essais de calcithérapie sont restés vains.

Il en est de même pour les recherches de Cammidge qui attribuait l'hypocalcémie à une insuffisance des glandes parathyroïdes dont on connaît le rôle dans le métabolisme du calcium. Ayant constaté des échecs de la médication calcique dans le diabète rénal, il a institué une thérapeutique associée par le calcium et l'extrait parathyroïdien et en a obtenu de bons résultats. Dans un cas où le calcium sanguin était tombé à 2 mmgr. %, ce traitement fit,

en six jours, disparaître définitivement la glycosurie ; la cure fut de deux mois ; au bout de six mois, la guérison se maintenait, Malheureusement, cette guérison reste isolée et le traitement calcique associé à l'extrait parathyroïdien n'a pas donné les résultats qu'on aurait pu en attendre.

Heinz pense que le diabète rénal est sous la dépendance de l'existence et du fonctionnement du corps jaune de l'ovaire ; cette pathogénie ne s'applique qu'à quelques cas particulier (glycosurie gravidique). Comment expliquer le diabète rénal chez l'homme ?

S'agit-il d'une origine réellement rénale ?

Reste l'hypothèse d'une origine réellement rénale que la coïncidence de troubles légers de la perméabilité du rein rend assez vraisemblable. Roger signale des cas de malades ayant été atteints de néphrite aigüe ou ayant eu une légère insuffisance rénale. Brusquement, et au cours d'une nouvelle manifestation rénale, ils présentèrent un syndrome de diabète rénal. Après la rémission des symptômes aigus, l'élimination de l'urée et des chlorures n'étant pas normale et la glycosurie anhyperglycémique persistante, on peut admettre une néphrite parcelaire permettant en certains points une filtration du glucose.

Sur quatre observations de M. Labbé, trois fois la glycosurie fut découverte à l'occasion d'une néphrite (consécutive à une angine par exemple). Est-ce donc

le trouble rénal produit par l'infection qui déterminerait à la fois le passage de l'albumine et du glucose dans l'urine ; et le diabète rénal serait-il une séquelle d'infection ou d'intoxication ? L'association de troubles divers de la perméabilité rénale notée dans plusieurs observations de Tachau, de Weiland, de Lewis et Mosenthal est en faveur de cette hypothèse. Cependant rien ne permet d'affirmer que l'exagération de la perméabilité rénale n'existait pas antérieurement, et que l'analyse des urines n'a pas été simplement l'occasion de la découvrir. Sans doute serait-il fort imprudent de généraliser cette hypothèse d'une origine réellement rénale.

Nous allons pour terminer, dire quelques mots du caractère héréditaire du diabète rénal, que nous avons déjà signalé et qui peut être intéressant au point de vue de sa pathogénie.

L'hérédité dans le diabète rénal

Le diabète rénal est parfois héréditaire et familial. Bonninger, Salomon, Rosenfeld, von Noorden, Jarlow, Kraunsoe, Cammidge, Castex, M. Labbé, Hatlehol en ont signalé des cas démonstratifs. Brugsch et Dresel (1918) lui donnent le nom de glycosurie rénale héréditaire ; les trois enfants observés par eux avaient eu des troubles de croissance par suite du régime anti-diabétique institué ; mis au régime ordinaire, ils grandirent normalement et en parfaite santé. M. Labbé a fait les mêmes constatations.

Urban Hjærne a fait récemment une étude documentée sur la glycosurie orthoglycémique envisagée au point de vue de son hérédité. Il a fait les constatations suivantes : les sujets atteints de glycosurie rénale ont des enfants (de 1 à 6 dans certaines familles) ; ceci ne concorde pas avec la stérilité souvent constatée dans le diabète vrai. Les sujets masculins sont atteints aussi bien que les sujets féminins de la famille. Quand aucun des parents n'est glycosurique, aucun des enfants ne l'est ; quand l'un des parents est glycosurique, quelques enfants le sont généralement. La transmission héréditaire du diabète rénal est absolument différente de celle du diabète vrai qui n'exerce aucun effet sur elle. Lorsque deux sujets atteints de diabète rénal se marient, il n'en résulte aucune tendance vers le diabète vrai et celui-ci ne se produit pas chez les descendants. L'auteur en conclut que le diabète vrai et la glycosurie orthoglycémique ont vraisemblablement une origine différente. Leur présence simultanée dans les mêmes familles n'est probablement qu'une affaire de hasard, une pure coïncidence, due à ce fait que jusqu'ici la plupart des familles où l'on trouve des diabétiques ont été les seules soumises à une investigation attentive en ce qui concerne la glycosurie.

On peut conclure de cette rapide étude que la pathogénie du diabète rénal n'est pas encore sortie du champ des hypothèses. Heureusement cette carence n'influe ni sur le pronostic, ni sur la conduite à tenir en présence de sujets porteurs de ce syndrome. Disons quelques mots de l'un et de l'autre.

CHAPITRE III

Le diabète rénal a-t-il des rapports avec le diabète vrai ? Son Pronostic

Le pronostic du diabète rénal est intimément lié à une question préalable : *la relation entre le diabète rénal et le diabète vrai*. Or, en parcourant la littérature, on constate que tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point. Si, pour beaucoup, le diabète rénal ne représente qu'une infirmité à peine pathologique, sans retentissement sur l'état général, d'autres n'osent pas lui accorder ce caractère permanent de bénignité et croient qu'il peut se transformer en diabète vrai. Von Norden, Lauritzen ont soutenu qu'à son début le diabète infantile, dont l'évolution grave est bien connue, se présente comme un diabète rénal. Rathery estime que le diabète rénal peut subsister pendant un certain temps sous cette forme bénigne, mais au bout de quelques mois, parfois de quelques années, il devient un diabète sucré ordinaire avec hyperglycémie. Il admet le diabète rénal pur (avec glycosurie, ortho ou hypoglycémie, réaction normale à l'hyperglycémie provoquée) pouvant rester indéfiniment sous cette forme; mais il en estime les cas fort rares. D'autre

part, il dit avoir pu constater l'existence de formes de transition : le diabète se présente au début comme un diabète rénal vrai et au bout de quelques mois ou de quelques années, il dégénère en diabète sucré véritable.

Il admet enfin un troisième type de diabète rénal comportant un trouble particulier du métabolisme des glucides sensiblement différent du diabète sucré ordinaire. Ce type peut se compliquer d'acétonurie. Il conclut que l'existence d'un diabète rénal même le plus typique ne doit pas faire porter un diagnostic et un pronostic définitifs. Il faut surveiller le malade pendant des années et veiller à la transformation possible en diabète vrai.

Falta admet l'existence de formes intermédiaires entre le diabète rénal et le diabète dit insulaire, c'est-à-dire pancréatique. Lichtwitz pense, après Umber et Rosenberg, Lauter et Heller, que le diabète rénal peut se transformer en diabète vrai.

Signalons immédiatement une difficulté liminaire : pour établir le pronostic lointain de cette affection, nous aurions besoin d'observations déjà anciennes et assez nombreuses. Or, le diabète rénal, sans être rare, n'est pas cependant très fréquent. Mais ce qui est plus gênant, c'est que certaines observations anciennes sont sujettes à caution, parce que le taux de la glycémie a été évalué avec des techniques douteuses, que la mesure de la glycorégulation n'a pas été faite. Récemment encore Gottschalk et Springborn ont publié une observation de prétendu diabète rénal, malgré une glycémie à jeun incontestablement patho-

logique puisqu'elle était à 1,60 ‰. Loehr, en 1932, donnait un cas de glycosurie grave, accompagnée d'acidose avec glycémie normale et même au-dessous de la normale; mais après administration de dextrose, la glycémie ne revenait à son chiffre initial qu'au bout de *six heures*. Dans ces conditions, il ne faut pas s'étonner de voir publier des « cas de passage » entre le diabète rénal et le diabète sucré vrai. Les auteurs qui les ont signalé ont sans doute étudié comme glycosurie rénale des cas de diabète vrai. Ainsi, en 1924, Umber et Rosenberg rapportent un cas avec une glycémie à jeun de 1,56 ‰ ; dans un autre la glycémie à jeun était de 1 gr. Mais le sujet, qui se savait glycosurique avait subi un régime avant que cette glycémie fut déterminée. De plus, la courbe d'hyperglycémie provoquée trois heures après l'ingestion était encore à 1 gr. 24; c'est là une courbe anormalement prolongée. On ne peut considérer ce cas comme un diabète orthoglycémique.

D'ailleurs nous avons signalé quelques divergences entre les divers auteurs au sujet des chiffres de glycémie et ceux d'hyperglycémie provoquée, considérés comme normaux. Il y a là des causes d'erreur dont il faut soigneusement se garder quand on veut établir par des statistiques l'avenir des diabètes rénaux.

Il ne suffit pas de constater un abaissement du seuil pour faire le diagnostic de diabète rénal. Un diabétique vrai peut parfaitement avoir une glycémie normale à jeun avec un seuil rénal abaissé; il s'agit là d'un diabète vrai avec un élément rénal surajouté

et non d'un diabète rénal pur. En présence d'un diabète sucré authentique présentant un abaissement du seuil, parfois très important, il n'est nullement légitime de parler de forme de transition : ce n'est que la superposition d'un élément rénal à un trouble glyco-régulateur fondamental.

A la rigueur, on peut admettre qu'un glycosurique rénal devienne ultérieurement diabétique, sans que l'hyperperméabilité de ses reins au glucose soit pour quelque chose dans l'apparition du trouble de la glycorégulation. Pour prouver l'existence d'une relation de cause à effet entre les deux syndromes, il faudrait de nombreuses statistiques montrant que la plupart des diabètes rénaux deviennent ultérieurement des diabètes vrais. Or, nous l'avons dit, ces statistiques nous manquent.

Il reste acquis que, pour la quasi unanimité des auteurs, le diabète rénal, défini comme nous l'avons fait au début de cet ouvrage par une glycosurie et un pouvoir glyco-régulateur normal, est un syndrome à peine pathologique, qui n'a aucun trait commun avec le diabète sucré et dont le pronostic est foncièrement bénin (M. Labbé, Salen et Nyren, Hjärne, etc.). Naturellement cet optimisme n'est de mise que pour les diabètes rénaux *purs*. M. Labbé cite le cas d'une jeune fille atteinte de diabète rénal qui fit une typhoïde grave et résista à cette infection mieux que ne le font en général les diabétiques vrais.

On observe parfois chez les jeunes sujets atteints de diabète rénal, des troubles morbides surajoutés. Une malade de M. Labbé avait eu des vomissements

acidosiques liés à un mauvais fonctionnement du foie. Il s'agit là de syndromes associés qui ne sont pas fatalement liés au diabète rénal.

Quelques observations déjà anciennes montrent que ce syndrome n'a pas de tendance à s'aggraver; telles sont celles de Bailey, où le sujet a été suivi huit ans, de Garrod et de Graham, où il a été suivi neuf ans, de Cammidge où il a été observé seize ans. Dans le premier cas publié par M. Labbé, la glycosurie a été découverte à l'âge de six ans; à vingt ans, le sujet qui s'était développé normalement offrait un état de santé qui, à part la glycosurie, pouvait être considéré comme parfait.

Une autre observation du même auteur a trait à un garçon de cinq ans dont la glycosurie remontait à l'âge de deux ans; malgré des régimes sévères auxquels on l'avait astreint, il présentait toujours de la glycosurie. Trois ans après le début de cette glycosurie il était dans un bon état général, sans symptômes d'hyperglycémie. S'il s'était agi d'un diabète vrai, l'enfant aurait été à cette époque dans un état grave ou emporté par le coma. Sa glycémie à jeun était de 0,85, le maximum atteint par elle après ingestion de glucose 1,38, l'aire de la réaction 0 cm² 64; l'enfant présentait une glycosurie à jeun qui se poursuivait pendant toute l'épreuve. Ainsi la bénignité du diabète rénal, sans troubles de la nutrition, peut être sans hésitation affirmée et opposée à la gravité trop connue du diabète vrai chez les jeunes sujets.

Pour Maclean, la glycosurie rénale n'a aucune connexion avec le diabète vrai. Knud Faber, Holst, Hatlehol, Castex partagent cet avis; elle peut rester in-

changée pendant vingt, trente ans (et cela sans traitement anti-diabétique).

Diabète rénal et acidose

Nous avons vu plus haut que certains auteurs ont signalé des cas de « diabète rénal » avec acidose; nous avons montré que dans beaucoup de ces observations ce diagnostic était porté à tort. Cependant on ne voit pas pourquoi un diabète rénal n'aurait pas le droit de faire de l'acidose. Une observation publiée en 1927 par Govaerts, Lemort et Van Den Eeckhoudt va nous le montrer.

Il s'agit d'une malade ne présentant aucun symptôme de diabète, en excellent état général, ayant un foie de volume normal. Examen neurologique négatif, Wassermann négatif.

Cette femme présentait une glycosurie de 40 à 60 grammes ‰ malgré une hypoglycémie permanente (aux environs de 0,71), et éliminait une grande quantité de corps cétoniques; pas d'albuminurie. Les auteurs pensent pouvoir considérer la glycosurie comme le phénomène primitif, amenant l'hypoglycémie; celle-ci déterminerait une diminution de la combustion du sucre par les tissus d'où production de corps cétoniques (comme au cours de l'hypoglycémie du jeûne).

En effet, chez cette malade, le jeûne abaisse la glycémie, diminue la glycosurie (le sucre des vingt-

quatre heures tombe de 44 à 18 gr.) augmente la production des corps cétoniques.

Il n'y a pas de troubles de l'équilibre acide-base : $\text{pH} = 7,39$. A la reprise d'une alimentation riche en hydrates de carbone, la glycosurie monte à 61 gr. puis à 92 gr., la glycémie à jeun reste au-dessous de la normale, les corps cétoniques tombent de 8 gr. à 0.

Après ingestion de 100 grammes de glucose à jeun, la glycémie monte de 0,71 à 1,78 en 1 h. 15. Une heure et demie plus tard, la glycémie est à 1,07; cinq heures après l'absorption à 0,71. Cette hyperglycémie entraîne une augmentation du débit du glucose; la glycosurie suit la glycémie et varie avec elle.

A l'augmentation du métabolisme déterminé par l'exercice musculaire, la malade réagit normalement par une élévation du quotient respiratoire aux environs de l'unité. Il y a donc combustion normale du sucre au cours de l'exercice.

L'hypoglycémie extrême (0,38) déterminée par une injection d'insuline accompagnée de l'ingestion de 100 grammes de glucose, n'a pas fait cesser la glycosurie. Le débit du glucose est réduit par l'administration d'insuline, mais manifestement ce fait est le résultat de l'abaissement de la glycémie et non pas d'un effet de l'insuline sur le rein amenant le relèvement du seuil rénal.

L'injection d'un centimètre cube d'adrénaline au millième provoque une élévation notable de la glycémie (de 0,66 à 1,60). Donc l'insuline et l'adrénaline agissent normalement. Il semble que les mécanismes

antagonistes ne sont pas altérés et qu'il s'agit uniquement d'un désordre du fonctionnement rénal.

Les auteurs interprètent les résultats de la façon suivante :

1° Le rein est perméable au glucose qui est éliminé comme une substance sans seuil.

2° La glycosurie est nettement influencée par l'alimentation;

3° Il y a une acétonurie notable qui s'accroît par le jeûne et disparaît lorsque le régime est riche en féculents;

4° Aucun relèvement du seuil du glucose par l'insuline.

Le trouble physio-pathologique essentiel est l'hyperperméabilité du rein au glucose. Cette hyperperméabilité peut être considérée comme la cause de l'hypoglycémie.

Les auteurs ne pensent pas à l'existence d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone. La formation d'acétone peut s'expliquer sans faire intervenir une déficience de ce métabolisme; elle est à rapprocher de l'acétonurie du diabète phloridzique.

Quand chez cette femme la glycémie atteint un taux normal l'acétone disparaît. Avec un régime qui ne serait pas cétogène chez un sujet normal, elle présente, en dehors de l'hyperglycémie alimentaire, de longues périodes d'hypoglycémie. Cette teneur basse du sang en sucre peut fort bien expliquer une oxydation insuffisante pour neutraliser les corps acétoniques. Ainsi l'acétonémie serait la conséquence indirecte du trouble primitif. Rappelons en effet que par injection

d'insuline, la glycémie tomba à 0,38 sans que la glycosurie cesse, ce qui montre que le rein ne s'oppose plus au passage du sucre, chez cette malade. Cette interprétation est renforcée par le fait que l'administration d'insuline accompagnée d'ingestion de glucose ne produit pas une élévation plus grande du quotient respiratoire, ce qui devrait avoir lieu si la cause de la non-oxydation du glucose résultait d'un déficit du pancréas. La courbe d'hyperglycémie provoquée est la même que chez un sujet normal.

La malade étudiée présente donc un diabète rénal typique et très accentué, remarquable par l'intensité de la glycosurie et sa persistance dans l'hypoglycémie extrême. Les anomalies du métabolisme hydrocarboné peuvent, selon les auteurs, s'interpréter comme la conséquence du trouble rénal primitif.

Y a-t-il des cas de diabètes rénaux dont on ait noté l'évolution vers un diabète sucré authentique ? Selon les propres termes de M. Labbé : « Si l'on a cru parfois voir le diabète rénal se transformer en un diabète vrai, c'est qu'on avait fait à tort le diagnostic de diabète rénal; il n'y a pas une seule observation valable où cette transformation ait été observée ». Depuis que cette phrase a été écrite, aucun fait nouveau, que nous sachions, n'est venu la démentir.

Ce pronostic peut naturellement être nuancé par l'existence, à côté de la glycosurie, de petits troubles fonctionnels, hépatiques, rénaux ou endocriniens. C'est l'état de ces organes, apprécié par les procédés habituels, qui permettra d'établir le pronostic dans chaque cas particulier.

Conduite à tenir

Cette innocuité du vrai diabète rénal implique l'absence de tout traitement ; d'ailleurs nous n'avons aucun moyen de nous opposer à la perte de sucre qui caractérise cette affection. Nous ne connaissons aucun agent capable de relever le seuil du glucose. Au reste, mis à part le léger gaspillage de la ration en glucides qu'entraîne la fuite rénale, une glycosurie de ce genre ne justifie aucune thérapeutique.

Il est très important de mettre en garde les sujets atteints de diabète rénal contre la restriction de leur ration d'hydrates de carbone. Nous avons vu que celle-ci n'a aucune chance de réduire la glycosurie et qu'elle risque d'entraîner, jointe à la perte de glucose, tous les inconvénients du jeûne hydrocarboné. Il faut avoir soin de persuader ces glycosuriques qu'ils ne sont pas malades et surtout qu'ils ne sont pas diabétiques. A cet égard, le terme de « diabète rénal » si mauvais à tant de points de vue, est particulièrement fâcheux. Il ne faut pas oublier que certains de ces sujets sont déjà déprimés, anxieux, nosophobes : une cure de confiance est pour eux la meilleure thérapeutique.

Du point de vue social, le diabète rénal n'empêche pas le mariage ; il permet l'assurance sur la vie (M. Labbé, Salen et Nyren). Quant à l'appétitude au

service militaire, nous croyons que le diabète rénal pur ne la compromet pas. Mais il faut, pour prendre en toute sécurité une telle décision, s'appuyer sur des dosages chimiques faits avec toutes les garanties de rigueur et de compétence désirables. Trop de chiffres fantaisistes sont donnés, un peu à la légère, par des chimistes improvisés. La mesure du sucre sanguin est toujours une opération délicate. Selon que le praticien aura ou non à sa portée un laboratoire bien installé et un chimiste averti, le diagnostic de diabète rénal sera ou très facile, ou impraticable. Il importe, au plus haut point, avant de prendre une décision, de se rappeler ces principes. Or il ne faut pas qu'une simple suspicion de diabète suffise à éliminer de l'armée un glycosurique. Outre l'inconvénient strictement militaire d'un tel errement, il faut songer qu'un ajournement ou qu'une réforme intempestifs peuvent peser lourdement sur l'avenir de celui qui en est l'objet : situation dans beaucoup de grandes administrations, mariage, etc..., peuvent être ainsi compromis. Par contre, il est de toute évidence qu'il serait souverainement imprudent de soumettre un diabétique vrai aux fatigues du service militaire.

La glycosurie pose donc un problème qu'il faut apprendre à résoudre. Aussi avons-nous cru utile d'esquisser les éléments essentiels d'une question si attachante, et dont l'intérêt spéculatif ne le cède en rien à l'intérêt pratique.

Observations

OBSERVATION I

(Service du Professeur agrégé CODVELLE)

Cr..., 22 ans, sous-officier, a fait vingt-trois mois de service sans incidents. A l'occasion d'une demande de rengagement, il subit la visite médicale réglementaire. Sur la constatation de quelque anomalie respiratoire, non retrouvée par la suite d'ailleurs, il est hospitalisé dans le service, le 27 octobre 1930. Sans histoire pathologique, sans tare héréditaire, c'est un sujet un peu émotif, dont le poids a un peu faibli depuis quatre mois, mais qui conserve un état général excellent et ne présente aucun signe fonctionnel. L'examen clinique et radiologique des divers appareils démontre leur intégrité. Mais l'examen systématique des urines, pratiqué dès l'entrée, révèle une glycosurie permanente, de taux variable, qui oscille entre 22 grammes par litre (28 octobre) et 6 grammes (10 novembre) en dehors de toute modification de régime. Il n'existe ni polyurie, ni polydypsie, ni polyphagie.

La signification de cette glycosurie imprévue fut mise en évidence par les examens suivants :

Glycémie : à jeun, 1 gr. 08 (6 novembre) ;

Epreuve d'hyperglycémie provoquée (7 novembre) ;

Glycémie : à jeun, 0,95 ;

Une heure après ingestion de 50 grammes de glucose : 1,30 ;

Après deux heures : 1,10 ;

Après trois heures : 0,85 ;

Glycosurie : la glycosurie resta constante pendant toute cette épreuve, aux environs de 6 grammes par litre.

Ajoutons, pour terminer, que ce malade ne présentait aucun trouble décelable de la perméabilité rénale. Wassermann négatif.

Il s'agit là d'un diabète rénal typique. Il y a en effet coexistence d'une part d'une glycosurie, d'autre part, d'une glycémie et d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée normales. Le taux du sucre sanguin à jeun oscille entre 1,08 et 0,95. Après ingestion de glucose, il augmente de 0,35 en une heure et redescend à 1,10 en deux heures ; il continue à s'abaisser jusqu'au chiffre de 0,85, inférieur au taux glycémique initial. Cette hypoglycémie réactionnelle, absolument normale, est très souvent observée.

OBSERVATION II

(Service du Professeur agrégé CODVELLE)

Tirailleur A..., âgé de 23 ans, engagé le 5 janvier 1932. Se présente à la visite du 8 août 1934 pour fatigue générale. Il est atteint à un degré assez marqué d'asthénie et d'anorexie; le poids est alors de 48 kilos. Température normale. Il est évacué à l'hôpital Desgenettes, le 29 août. On constate l'existence d'une glycosurie intermittente de taux modéré (de 4 à 12 grammes par jour) coïncidant avec une glycémie normale. L'amaigrissement est arrêté. De nombreux examens pulmo-

naires cliniques et radiologiques sont négatifs. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Pas d'alcoolisme chronique.

Le 6 septembre 1934. Examen des urines :

Volume 700 cc.

Albumine : 0.

Sucre : 11 gr. 15 par litre.

Pas de sels ni de pigments biliaires; des traces d'uro-biline. Cet examen montre l'absence de polyurie pour une excrétion de 11 gr. 15 de sucre au litre.

Le 11 septembre. Glycémie provoquée.

	Sang	Urines
8 heures (à jeun)	0,70 ‰	0
8 h. 05 absorption de 50 gr. de glucose dans 150 cc. d'eau		
8 h. 35	1,22 ‰	
9 h. 05	1,15 ‰	6,25 ‰
9 h. 35	1,10 ‰	
10 h. 05	0,85 ‰	7,55 ‰

Le 19 septembre. Nouvelle épreuve.

	Sang	Urines
8 heures (à jeun)	0,80 ‰	0
8 h. 35	0,90 ‰	
9 h. 05	0,78 ‰	2 gr. 20 ‰
9 h. 35	0,83 ‰	
10 h. 05	0,60 ‰	0

Le 2 octobre. Examen des urines. Volume 150 cc. ;
sucre 4,80 ‰.

Le 15 octobre 1934. Glycémie provoquée.

	Sang	Urines (quantité excrétée)	Sucre
8 h. (à jeun) ..	0,75 ‰	200 gr.	0
8 h. 35	1,05 ‰		
9 h. 05	0,60 ‰	150 gr.	0,40=2,75 ‰
9 h. 35	0,68 ‰		
10 h.		250 gr.	0,24=0,95 ‰

L'état du malade est stationnaire, peut-être légèrement amélioré.

Ici encore il s'agit d'un cas type de diabète rénal. Il est à signaler que la glycémie à jeun (0,70 ; 0,75) est, la plupart du temps, un peu au-dessous du taux considéré comme normal. L'hyperglycémie après ingestion de glucose, est rapidement et énergiquement arrêtée, ce qui montre l'intégrité de la fonction glyco-régulatrice. Ainsi, le 19 septembre, la glycémie monte de 0,80 à 0,90 en une demi-heure pour redescendre immédiatement à 0,78. A noter, ce jour-là, une réascension secondaire à 0,83 suivie d'une nouvelle chute à 0,60, fait parfaitement normal et signalé par de nombreux auteurs.

Pendant l'épreuve, la glycosurie n'est pas constante. Elle se produit généralement au moment où la glycémie atteint son maximum, ou un peu après. C'est donc une glycosurie cyclique alimentaire à caractère rénal.

OBSERVATION III

(Service du professeur agrégé CODVELLE)

G..., sous-officier infirmier, trente ans, entre le 15 juillet 1929 dans le service pour glycosurie.

Père en bonne santé, mère morte de suites de couches; aucun antécédent hépatique familial. Un demi-frère en bonne santé.

N'a jamais été malade dans son enfance ; pas de scarlatine, ni de diphtérie ; pas de syndrome diabétique. Intoxiqué par les gaz en 1917 ; blessé plusieurs fois

pendant la guerre ; a eu, entre autres, une blessure par éclat d'obus au niveau de la région pariétale gauche, suivie de parésie des membres droits. A eu une première atteinte de paludisme en 1921 et depuis d'autres accès en 1924 et 1927. Est atteint de dyspepsie chronique. Pas d'éthylisme.

En 1928, apprenant à chercher le sucre dans l'urine des malades, il essaie la réaction de Fehling sur sa propre urine et est bouleversé de découvrir ainsi une forte glycosurie (34 gr. par jour). Malgré un dosage de glycémie qui aurait donné un chiffre « normal », il se soumet de lui-même à un régime soi-disant anti-diabétique. Il entre en juillet 1929 au Val-de-Grâce, dans le service de neuro-psychiâtrie pour des troubles psychosensoriels. C'est un déprimé anxieux qui a eu de gros soucis conjugaux. Au moment de son arrivée, il est triste, inquiet, peu enclin à se confier, renfermant beaucoup ses ennuis récents.

C'est un sujet intelligent, très correct, l'attention et la mémoire sont normales ; il semble peu touché dans la sphère intellectuelle. Mais c'est un hyperémotif certain, prompt à la dépression et au découragement ; il paraît mal supporter les contrariétés, qui semblent susceptibles de causer des colères impulsives, ou des poussées d'excitation psychique, suivies de dépression du type de celle qui a amené son hospitalisation. Il dit avoir eu à plusieurs reprises des périodes de neurasthénie et même quelques idées de suicide tout à fait transitoires.

La découverte d'une glycosurie de 18 grammes et d'une polyurie de 3 litres par jour motivent son passage dans un service de médecine.

A son entrée, c'est un sujet en bon état général, qui n'a aucun signe clinique de diabète ; l'appétit est normal, pas de polydypsie. Foie d'apparence normale ; l'examen somatique des différents appareils n'offre rien à signaler.

Le 5 août 1929 la glycémie à jeun est de 1,15; le taux de l'urée sanguine 0,39. En dehors de tout régime, il présente une glycosurie de 24 gr. par jour; une polyurie de 3 litres 600; pas de corps cétoniques ni d'albumine.

Le 17 août : glycémie à jeun : 1,35.

Le 30 août, épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Taux glycémique à jeun.....	1,30
Après une heure	1,95
Après deux heures	1,00
Aire de la réaction.....	0 cm ² 60

Le malade sort le 7 septembre et revient dans le service le 12 février 1930.

L'état général reste bon. *A l'entrée (13 février)* : glycémie à 0,90; glycosurie : 29 gr. par jour. Pas de corps cétoniques. Urines des 24 heures : 1 litre 200.

Le 3 mars 1930. — Epreuve de glycémie provoquée. Ingestion de 50 gr. de glucose.

Glycémie à jeun.....	1,00
Après une heure.....	1,64
Après deux heures.....	0,95
Après trois heures	0,80
Aire de la réaction	0 cm ² 64

La glycosurie suivit une courbe parallèle à la glycémie pendant toute la durée de l'expérience.

Le 21 février. — Glycémie à 1,12, glycosurie des 24 h. : 24 gr. 50, corps cétoniques : 0.

Le 4 avril et le 2 mai. — Glycémie à jeun : 1,25.

Le 16 décembre 1930. — Glycémie provoquée.

Glycémie à jeun	1,65
Après une heure.....	1 gr.
Après deux heures	0,95
Après trois heures	1,05

Le malade reste en activité de service, n'est astreint à aucun régime, se porte fort bien. Sa glycosurie se maintient autour de 15 à 20 gr. par jour.

Il est revu en 1931.

Le 11 février 1931. — Glycémie à jeun, 0,90.

Le 12 février 1931. — Glycémie provoquée.

Glycémie à jeun 1,45

Après une demi-heure..... 1,50

Après une heure 1,25

Après deux heures 1,20

Le 9 février 1931. — 8 gr. 60 de sucre par litre d'urine.

En 1932, 7 juillet. — Glycémie provoquée.

Glycémie à jeun 1,05

Après une heure 1,45

Après deux heures..... 1,05

Après trois heures 1,00

28 juillet 1932. — Glycémie à jeun : 1,40.

Le 8 septembre 1932. — Glycosurie : 9,10 au litre;
22 gr. par 24 heures.

Le 5 janvier 1934. — Glycémie provoquée.

Glycémie à jeun 1,05

Après une demi-heure 1,30

Après une heure 0,90

Après deux heures et demie..... 0,85

L'état général du sujet reste excellent.

Voilà donc un sujet qui présente une glycémie assez abondante (20 gr. par jour en moyenne), coïncidant avec une réaction à l'hyperglycémie provoquée tout à fait normale. Ce qui est remarquable dans toutes les expériences faites à ce point de vue, c'est la rapidité et l'intensité de la réaction du mécanisme glyco-régulateur, déclenchée par l'ingestion de glucose. Quel que soit le taux de glycémie à jeun, cette réponse ne manque jamais; elle est absolument semblable à celle qu'on peut observer chez un sujet normal. Elle est d'autant plus intense que le taux initial de la glycémie est plus élevé. Si on calcule

l'aire de toutes ces réactions selon la méthode de M. Labbé, on la trouve semblable à celle des sujets normaux. Or, il est admis par tous les auteurs que toute courbe d'hyperglycémie qui s'élève et se prolonge, traduit un trouble de la glyco-régulation. Ceci est valable même pour les glycosuries d'origine hépatique, thyroïdienne et chromaffine, qui ne résultent pourtant pas d'un trouble de la glyco-régulation aussi profond que celui qui existe dans le diabète vrai. Dans toutes ces glycosuries, la réponse du mécanisme glyco-régulateur se fait attendre et est moins intense que normalement ; l'aire de la réaction est d'environ un centimètre carré et plus. Rien de tout cela chez ce malade. L'hyperglycémie est rapidement jugulée et le taux du sucre sanguin retombe bien au-dessous de son chiffre initial en moins de deux heures ; rien dans ces réactions ne rappelle l'allure des courbes pathologiques.

D'autre part, l'instabilité de la glycémie est très nette. Tantôt le taux du sucre sanguin à jeun oscille dans les limites considérées comme normales, tantôt il s'élève nettement au-dessus de ces limites (5 août 1929 : 1,15 ; 17 août 1929 : 1,35 ; 13 février 1930 : 0,90 ; 4 avril 1930 : 1,25 ; 7 juillet 1932 : 1,05 ; 28 juillet 1932 : 1,40 ; 5 janvier 1934 : 0,95). Bien plus, le 11 février 1931, la glycémie était à 0,90 ; le lendemain, 12 février, à 1,45.

Ecartons tout d'abord une objection possible touchant la valeur de la technique employée pour déterminer ces taux de glycémie. Nous pouvons les consi-

dérer comme certains, car ils ont été établis avec toute la rigueur scientifique désirable.

Etant donné que la fonction glycorégulatrice paraît absolument normale, que le sujet est en bonne santé sans suivre de régime, il nous semble que l'on puisse rattacher l'instabilité de la glycémie de ce malade à son déséquilibre neuro-psychique. Il est remarquable que les taux de glycosurie les plus élevés coïncident avec les périodes où il présente un état dépressif accentué. La mise au repos, la belladone et le gardénal, semblent avoir amélioré en même temps son état nerveux et sa glycosurie. L'influence du système neuro-végétatif est ici manifeste.

Il n'est nullement illogique d'admettre que cet état spécial du système neuro-endocrinien, puisse agir sur la régulation du taux du sucre sanguin et déterminer cette instabilité glycémique, qui évoque l'instabilité thermique de certains états dysendocri-niens (et plus particulièrement dysthyroïdiens). Comme la glycémie et même plus qu'elle la chaleur animale est remarquablement constante et n'est susceptible que de très faibles variations. Plus que pour la glycémie, de nombreuses causes extérieures sont susceptibles de la faire varier. Pourtant en présence d'un malade présentant une instabilité thermique en rapport avec un mauvais fonctionnement de ses endocrines, on ne parle pas de fièvre. Il nous semble logique de penser que la glycémie est susceptible, chez certains sujets, de présenter des variations assez amples, ayant au premier abord un caractère anor-

mal, et cependant nullement en rapport avec un trouble glycorégulateur.

Nous maintenons donc pour ce cas le diagnostic de diabète rénal compliqué de troubles neuro-endocriniens.

Conclusions

I. — Le diagnostic du diabète rénal n'est pas d'ordre clinique, mais essentiellement biochimique.

II. — Le diabète rénal ou glycosurie rénale est caractérisé par les trois critères suivants :

- a) La glycosurie (permanente ou cyclique) ;
- b) Une glycémie normale ;
- c) L'absence de troubles du mécanisme glyco-régulateur.

La coexistence de la glycosurie et d'une glycémie normale définit l' « abaissement du seuil rénal du glucose ».

L'abaissement du seuil ne suffit pas à définir le diabète rénal ; seule la réunion des trois critères énumérés permet d'en poser le diagnostic.

III. — Sans être fréquent, le diabète rénal n'est pas absolument rare ; les observations en sont plus nombreuses depuis quelques années.

IV. — Diagnostiqué dans les conditions fixées plus haut et à l'aide de dosages chimiques, faits avec rigueur et compétence, le diabète rénal peut être considéré comme une affection de pronostic bénin n'engageant en aucune façon l'avenir du malade et

pouvant se passer de thérapeutique. C'est un syndrome à peine pathologique qui n'a aucun trait commun avec le diabète vrai.

V. — Un caractère intéressant du diabète rénal est sa transmission assez souvent héréditaire.

VI. — Le seul point obscur est sa pathogénie. Aucune des théories proposées ne satisfait entièrement l'esprit.

Les expressions, abaissement du seuil, augmentation de la perméabilité rénale, ne sont qu'une façon commode de s'exprimer, non une explication précise. On ne peut à l'heure actuelle que poser des points d'interrogation et émettre des hypothèses.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.
LE DOYEN,	CADE.
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 20 Octobre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- ACHARD, RIBOT, BINET. — Soc. de Biologie, 28 juin 1919.
- AGASSE, LAFONT. — Applications pratiques du labo. à la clinique. — 4^e édition, Paris, Vigot, 1929.
- ALLEN. — Studies concerning glycosuria and diabetes, Boston, 1913, p. 544.
- ALLEN et WISHART. — Experiments on carbohydrate metabolism and diabetes. *Journal of biological chemistry*. Vol. 43. Août 1920.
- ALLEN, WISHART et SMITH. — Three cases of « Renal glycosuria ». *Archiv. of intern. Medicine. Chicago*, 1919. Vol. XXIV, p. 524.
- *Journ. of the American Med. Assoc. Chicago*, 1923, vol. LXXX, p. 471.
- L. AMBARD. — Physiologie normale et pathol. des reins, Masson, 1920.
- De la notion de seuil rénal. *Arch. mal. des reins et des organes génito-urinaires*, t. IV, n° 1, juin 1929, p. 48-53.
- L. AMBARD et H. CHABANIER. — Les glycémies. *Rapport au Congrès de Strasbourg*, 1921.
- BANG, IVAR. — Der Blutzucker, Wiesbaden, 1913.
- Micromethoden z. Blutunters. Munich, 1920.
- E. et P. BARRAL. — Précis d'analyse biologique clinique. *Le Sang*, Paris, Baillière, 1931.
- A. BAUDOUIN. — Etude clinique des glycémies. *Paris Médical*, 3 mai 1919, p. 346.
- *Thèse Paris*, 1908. Etude sur quelques glycémies. La glycémie exp.

- Glycosurie physiologique. *Journ. phys. et path. gén.*, juillet 1911.
- Les glycémies. *Rapport au Congrès de Médecine de Strasbourg*, 1921.
- Glycémie diabétique. *Paris Médical*, 3 mai 1917.
- BERG. — Diabète et cétonurie. *Klin. Woch.*, t. IX, n° 35.
- BERGMARK G. — Zuckerresorption und Blutzuckerspiegel. *Nordisk Medicinisk Arkiv*. 1914.
- CLAUDE BERNARD. — Leçons sur le diabète, 1877.
- BERNIÈRES-BUCHNER G. — Diabète rénal : essai critique. *Thèse Paris*, 1931.
- S. BERNSTEIN et W. FALTA. — Respiratorischer Stoffwechsel und Blutzuckerregulation. *Deutsches archiv. f. Klin. Med.*, t. CXXV, p. 233, 1918.
- H. BIERRY. — *Bull. Soc. Chim. biol.* 1928, p. 769.
- BIERRY et RATHERY. — Variations du seuil chez les diabétiques. *Bull. Acad. des Sciences*, 1920.
- BOHM et HOFFMANN. — Fesselungs Diabetes. *Archiv. für experim. Pathol. und Pharmakol.*, t. VIII.
- P. BONEM et P. HECHT. — Zur frage des renalen Diabetes. *Med. Klin.*, n° 41, 12 octobre 1928, p. 1520, 1522.
- BONNINGER W. — Beitrag zur Frage des Nierendiabetes. *Deutsche Med. Woch.* 1908, n° 34.
- BOURGEOIS P., LOIREAU J., GIRAUD J.-C. — Diabète rénal par néphrite toxique aurique. *Soc. Méd. des Hôp.* 25 mai 1934.
- BROGSITTER A.-M. et DREYFUSZ. — L'action du syst. nerveux sur la sécrétion rénale (2° article). *Archiv. f. experimentelle Pathol. und Pharmakol.*, t. CVII, fasc. 5 et 6, septembre 1925.
- BRUGSCH et DRESEL. — Renale hereditare Glykosurie (so-genannter renal. Diabetes). *Medizinische Klinik*, 1919, n° 39.
- BUFANO. — Contribution à l'étude du diabète rénal. *La Riforma Medica*, t. XLVII, n° 19, 11 mai 1931, p. 711.

- Action de l'insuline sur la perméabilité rénale au glucose. *Klinische Woch. An.* XIII, n° 11, 17 mars 1934, p. 403.
- CASTEX M. — *Prensa Medica Argentina*, 20 janvier 1925.
- Le diabète rénal. *Presse Médicale*, Paris, 7 août 1926.
- CHABANIER H. — Du rôle du rein dans le diabète. *Thèse Paris*, 1925.
- Etude des lois numériques de la sécrétion rénale. *Archives urol. de la Clin. de Necker*, t. II, fasc. 1, 1919, p. 1-194.
- Du rôle du rein dans le diabète. *Arch. urol. de la Clin. de Necker*, t. IV, fasc. 4, p. 369-496, Paris, Maloine, 1925.
- CHABANIER H., LEBERT M. et LOBO-ONELL C. — *Physiopathologie et traitement du diabète sucré (Le seuil rénal)*, Masson, 1929.
- Du rôle du rein dans le diabète. *Congrès de Bordeaux*, septembre 1923.
- CHABANIER H. et LOBO-ONELL C. — Indépendance de la sécrétion uréique et de sécrétion glucosique provoquée par la phloridzine. *Arch. Urol. de la clin. de Necker*, 1913, t. I, p. 244 et *Soc. de Biol.*, t. LXXIV, p. 681.
- Exploration fonctionnelle des reins. Masson, 1930.
- CHABANIER H. et SA E. — Glycosurie phloridzique et sécrétion du glucose en général. *Soc. de Biol.*, t. LXXVI, 1914, p. 443.
- CODVELLE F. et BLAN. — Diabète rénal. Diagnostic et aptitude au service. *Soc. Méd. Militaire française*, 11 déc. 1930.
- CODVELLE F. et TURIAF J. — Le diabète rénal. *Science Médicale pratique*, n° 12, 15 juin 1932.

- CRAWFORD M. — Contribution à l'étude de la glycosurie rénale. — *The Lancet*, t. CCXVII, n° 5527, 3 août 1929.
- DEBOVE. — Un cas de diabète aglycémique. *Presse Méd.*, 1903, p. 853.
- DELAMARE. — *Thèse Paris*, 1898.
- DELEITO. — Le diabète rénal. *El Siglo Medico* An. LXXIX n° 4079, 13 fév. 1932, p. 157.
- DEPISCH F. et HASENÖHRL. — La régulation de la glycémie. *Klin. Woch.*, n° 43, 22 oct. 1926.
- Alimentäre Hyperglykämie als Funktionsprüfung des Inselorgans. *Zentr. Exp. Med.* n° 58, fasc. 1-2, 1928.
- DULISCOUET. — Diabète rénal et déséquilibre neuro-végétatif. *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 juillet 1931, p. 1365.
- DURUPT. — Microméthodes et semi-microméthodes appliquées aux analyses du sang et des humeurs, 2^e édition, Paris, Poinat, 1930.
- EDWARDS et BREEDEN. — Glycosurie sans hyperglycémie pendant la gestation. *Wisconsin Med. Journ.*, juillet 1926.
- EISENBUD K. — Glycosurie rénale. *Medical journal and Record*, 16 juillet 1930.
- ENGSTRAND G. — Studier öfver blodsockret vid diabetes mellitus. *Svenska Läkaresällskavets forh*, 1915, p. 181.
- FABER K. — Le seuil du sucre du sang dans la glycosurie des diabétiques et des femmes enceintes. *Presse Méd.*, n° 73, 10 septembre 1927, p. 1109.
- Benign glycosuria due to disturbances in the blood-sugar regulating mechanism. *Journal of clinical investigation*. Vol. III, 1926.
- FABER K. et HANSEN K.-M. — The determination of the threshold of glycosuria and the errors involved. — *Act. Med. Scand.*, t. LVIII, 1923.

- FABER K. et NØRGAARD A. — Studies on the threshold of glycosuria. *Act. med. Scand.*, t. LIV, 1921, p. 289.
- La relation entre la glycosurie et la glycémie. *XIV^e Congrès français de Méd. à Bruxelles*, 2 mai 1920.
- *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIII, 1920,
- FALTA. — Sur le diabète mellitus rénal. *Wiener Klin. Woch.*, t. XLIV, n^o 50, 11 décembre 1931, p. 1553.
- Diabète rénal et insuline. *Klin. Woch.*, n^o 7, p. 306, 15 fév. 1930.
- FERBER J., APPERMAN I. et RABINOW. — On the value of the functional test in the diagnosis of diabetes. *New-York State Journ. of Med.*, 1^{er} avril 1928, n^o 7.
- FINLEY F.-G. et RABINOVITCH I.-M. — Renal glycosuria; a clinical and metabolic study. *Quarter Journ. of Med.*, t. XVII, 1923-1924, p. 260.
- FRANK E. — Uber experimentelle und klinische glykosurien renalen Ursprungs. *Arch. für experiment. Path. und Pharm.*, t. LXXII, 1913, p. 387.
- Der renale Diabetes des Menschen und der Tiere. *Verhandl. des Kongr. f. inn. Medizin*, 1913.
- *Münchener Medizinische Woch.*, t. LXVII, p. 1433, 1920.
- GALAMBOS. A. — Glycosurie transitoire du type rénal; rapports du diabète rénal avec le diabète phloridique et le diabète sucré. *Deutsche Med. Woch.*, n^o 22, 27 mai 1920.
- GEORGIADIS D. — Contribution à l'étude du syndrome connu sous le nom de diabète rénal. *Thèse*, Paris, 1929.
- GILBERT et BAUDOUIN. — Influence de l'alimentation hydrocarbonée sur la glycémie normale et diabétique. *Bull. et Mém. Soc. Med. des Hôp.*, 8 juillet 1910.
- La glycémie alimentaire. *Soc. de Biol.*, 19 déc. 1908.

- GOTO et KUNO. — Studies on the renal threshold for glucose. *Arch. Inter. Medic.*, vol 27, 1921.
- GOTO K. — Alimentary renal glycosuria. *Arc. Inter. Medic.*, vol. 22, 1918, avec une bibliographie.
- GOTTSCHALK et SPRINGBORN. — Remarques sur la glycosurie rénale et sur la cétonurie non diabétique. *K. Woch.*, n° 26, 27 juin 1931, p. 1208.
- GOUGET. — Le diabète rénal. — *Presse Méd.*, n° 83, 11 octobre 1913.
- GRENET H. et LOUVET L. — Diabète rénal et troubles glyco-régulateurs. *Soc. Méd des Hôp. de Paris*, 31 mars 1933, p. 487.
- GOVAERTS P., LEMORT A., Van den EECKHOUDT J. — Etude du métabolisme des hydrates de carbone dans un cas de diabète rénal. *Presse Méd.*, n° 49, 18 juin 1927, p. 771.
- GRAFE E. et MEYTHALER F. — Zur frage der hormonalen Wirkung des Traubenzuckers auf die Insulinproduktion. *Klin. Woch.*, n° 8, 19 février 1928.
- GRAHAM. — Gestation et glycosurie rénale. *Procced. of Royal Soc. of Med.*, 6 août 1924.
- GRAY H. — Blood sugar standards. *Arch. Inter. Medic.*, vol. 31, 1923.
- GRIGAUD, BRODIN, ROUZAUD. — *Soc. Biol.*, janvier 1920.
- GROTE. — Participation des reins dans le diabète. *Münchener Medizinische Woch.*, t. LXXXI, n° 5, 2 février 1934, p. 160.
- GROTT, KOWALSKI et WINDYGA. — Recherches sur le diagnostic du diabète sucré. *Le Sang*, 1932, n° 2, 3, 5, 8.
- HAFSTRÖM. — Glycosurie rénale avec teneur élevée en sucre urinaire. *Acta Med. Scand.*, vol. 77, fasc. 4, 27 fév. 1932, p. 317.
- HAGEDORN F.-C. — Om tærkesværdien for glycosuri *Ugeskrift f. Læger*, t. LXXXI, 1919, p. 1755.

- Undersogelser vedrorende blodsukkerregulationen hos mennesket. Kjobenhavn, 1921.
- HAMMANN L. et HIRSCHMANN I. I. — Studies on blood sugar *Arch. of inter. Med.*, t. XX, nov. 1917, p. 761.
- HANSEN K.-M. — Investigations on blood sugar. Copenhagen. *Acta Med. Scand.*, Supplement. IV, 1923.
- HATLEHOL R. — Blood sugar studies, with special regard to the threshold of glycosuria in diabetes mellitus and benign, chronic glycosuria. *Act. Med. Scand.*, supplement. VIII, Christiana, 1924 (avec une bibliographie).
- HEDON. — Action de la phloridzine chez les chiens rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 janv. 1897.
- HEROLD K. — La régulation de la glycémie pendant la gestation, l'accouchement et les suites de couches; contribution à l'étude des troubles hépatiques et du diabète rénal, au cours de la gestation. *Archiv. für Gynäkologie*, t. CXXIX, fasc. 2. 2 septembre 1926.
- HETENYI S. — Action de la sécrétion interne sur la glycosurie rénale. *Klin. Woch.*, n° 4, 23 janvier 1932, p. 153.
- HETENYI S. et POGANY J. — Le mécanisme de l'hyperglycémie alimentaire. *Klin. Woch.* n° 9, 26 février 1928.
- HJAERNE, URBAN. — A study of orthoglycemic glycosuria with particular reference to its hereditability. *Act. Med. Scand.*, vol. LXVII, 1927, fasc. 5, 6, p. 422, 571 (avec une bibliographie).
- HOLM. — Comment interpréter un chiffre de glycémie ? *Le Scalpel*, An. LXXXVIII, n° 5, 3 février 1934, p. 168.
- HOLST J.-E. — Glycosurie diabétique et rénale concomitantes. *Act. Med. Scand.*, t. LXXVIII, n° 3-6, 29 août 1932, p. 282.

- The occurrence of benign glycosuria in diabetic families. *Arch. Int. Medic.*, vol. 38, n° 3, 1926.
- INTROZZI P. — L'hyperglycémie alimentaire comme méthode d'exploration de la fonction glyco-régulatrice. I *Problemi della nutrizione*, t. II, n° 2-5, Février-mai 1925.
- JACOBSEN. — *Act. Med. Scand.*, fascicule V, 1921.
- JONAS L., MILLER T.-G. et TELLER I. — Variations de la glycémie au cours des 24 heures chez les sujets non diabétiques et chez les diabétiques soumis ou non à l'insuline. *Arch. of intern. Medic.*, t. XXXV, n° 3, mars 1925.
- JÖRGENSEN S. et TAGE PLUM. — On the differential diagnosis between benign and malignant glycosuria by means of intravenous injections of small quantities of grape sugar. *Act. Med. Scand.* vol. 58, 1923, p. 161-193 (avec une bibliographie).
- *Soc. de Biol.*, 15 juin 1922, p. 457.
- JOSLIN A. — The treatment of diabetes mellitus, 1917, p. 113.
- KEMPMANN W. et BROECKER W. — Recherches cliniques et expérimentales sur le diabète rénal. *Deutsches Archiv. f. Klin. Medizin.*, t. CLXIII, n° 5 et n° 6, mars 1929.
- KEPINOV et PETIT-DUTAILLIS S. — Le glucose excitant physiologique de la sécrétion interne du pancréas. *Soc. de Biol.*, 10 décembre 1927.
- KLEMPERER G. — Ueber regulatorische Glycosurie und renalen Diabetes. — *Berichte des Vereins für innere Medizin*. Berlin, 18 mai 1896.
- KUSDNER. — Organes génitaux de la femme et diabète rénal. *Zentralblatt f. gyn.*, juillet 1922, p. 1238.
- KYLIN E. — Erfahrungen mit der Funktionsprobe des Inselapparates nach Depisch-Hasenöhr. *Deut. Ark. f. Klin. Medizin*, 1928, p. 348-361.

- LABBÉ M. — Un cas de diabète rénal. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 3 février 1922, p. 198.
- Le diabète rénal. *Paris Médical*, 3 mai 1924, p. 417.
- Les frontières du diabète. *Nutrition*, n° 1, 1931, (avec une bibliographie).
- Dg. des glycosuries. *Gazette médicale de France et des pays de langue française*, n° 19, 15 octobre 1932, p. 745.
- *Annales de Médecine*, avril 1922, t. XI, n° 4, p. 273.
- *Paris Médical*, 5 mai 1923.
- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Son application à la clinique. *Annales de Méd.*, février 1925, t. XVII, n° 2, p. 116-134.
- L'épreuve d'hyperglycémie en clinique. *Soc. de Méd. de Paris*, 27 décembre 1924.
- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée et le diagnostic des glycosuries. *Le Scalpel*, n° 34, 22 août 1925.
- LABBÉ et NEPVEUX. — *La Médecine*, juillet 1923.
- LABBÉ M., VIOLLE P.-L., NEPVEUX F. — Recherches sur la glycurie dans le diabète rénal. *Bull. Acad. Méd.* 20 décembre 1932, p. 1618.
- LACROIX. — Le diabète rénal. *Concours Médical*, n° 47, 19 novembre 1933, p. 3282.
- LADD W.-S. et RICHARDSON H.-B. — The utilization of carbohydrates in a case of renal glycosuria. *Journ. biol. chem.*, t. LXIII, p. 681, 1925.
- LÉPINE R. — *Semaine Médicale*, 1895, p. 383.
- De la nécessité d'admettre un élément rénal dans le diabète sucré. *Congrès de Médecine interne de Bordeaux*.
- *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} décembre 1900.
- Le diabète sucré. Paris, 1909.

- Un cas de diabète aglycémique. *Revue de Méd.*, 1906, p. 225.
- *C. R. Acad. des Sciences*, 23 septembre 1895.
- Le diabète rénal. *Revue de Méd.*, 10 février 1912.
- Le sucre du sang, Paris, Alcan, 1921.
- *Revue de Méd.* Paris, 1916, t. XXXV, p. 663.
- Glycosurie sans hyperglycémie. *Lyon Médical*, n° 47, 23 nov. 1902.
- L'élément rénal dans la glycosurie; nouvelle théorie de la glycosurie phloridzique. *Semaine Méd.*, 24 septembre 1913.
- LÉPINE et BARRAL. — *C. R. Acad. des Sciences*, 21 septembre 1903.
- LÉPINE et PORTERET. — *C. R. Acad. des Sciences*, 9 juin 1888.
- LETULLE R. et COUPEAU P. — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. *Presse Méd.*, 31 déc. 1930, p. 1809.
- LEULIER A. et ROCHE A. — Sur le mécanisme de l'action antiglycosurique de la santonine. *Acad. des Sciences*, 6 juillet 1931.
- LÉVY M., LABBÉ M. — Influence de la grossesse sur le seuil de sécrétion du glucose, au cours du diabète. *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 juillet 1929.
- LÉVY-SOLAL, WEILL A. et LAUDAT. — Un cas de diabète rénal avec boulimie au cours d'une grossesse. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, fév. 1925.
- LOEHR G. — Contribution à l'étude du diabète extra-insulaire. *Klin. Woch.*, n° 27, 2 juillet 1932, p. 1134 (avec une bibliographie).
- LICHTWITZ L. — Nature de la glycosurie rénale. *Klin. Woch.*, 9 avril 1932, p. 626.
- LÜTHJE H. — Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. *Munchener. Med. Woch.*, 1901.
- LYONNET. — Le Diabète rénal. *Lyon Médical*, n° 44, 1^{er} novembre 1931, p. 501.

- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée dans le diabète. *Lyon Médical*, n° 42, 18 octobre 1931, p. 437.
- MACLEAN H. — Modern methods in the diagnosis and treatment of glycosuria and diabetes, 3° édition, Londres, 1924.
- MACLEAN H. et DE WESSELOW. — The estimation of the sugar tolerance. *Quarterly Journ. of Medic.*, vol. XIV, n° 54, 1921.
- MALAMUD T. — La glucosa y levulosa en los diabeticos. Sun accion sobre la curvia de la hemo-reduccion y sobre el metabolismo gaseoso. *La Prensa Med. Argentina*, n° 23, 20 janvier 1929.
- MALMROS H. — The diagnostic and prognostic value of the blood sugar determination in chronic glycosuria. *Act. Med. Scand.*, vol. 62, 1925.
- Glucose-tolérance tests. *Skandinav. Archiv. für Physiol.*, vol. 46, 1925.
- Etude sur la glycosurie et en particulier sur l'interprétation à donner aux réductions positives fortuites. *A. Med. Scand.* Suppl. XXVII, 1928.
- MARBLE. — Glycosurie rénale. *Journ. of the American Med. Assoc.*, n° 6, 1932, p. 811.
- MARSH. — Renal glycosuria. *Archiv. of Intern. Medic.*, Vol. 28, 1921.
- MAURIAC P. — Glycolyse et glycorégulation sanguine, *Nutrition*, n° 1, 1931.
- MAY W.-J. — Report on the results of examination of nine cases after the oral ingestion of 1.000 grams of glucose. *Brit. Med. Journ.*, n° 3522, 7 juillet 1928.
- MOTZFELD. — Glycosurie des femmes enceintes et diabète rénal. *Act. Med. Scand.*, vol. LVII, 1922.
- Mouvement Médical*. — Glycémie, glycosurie et diagnostic du diabète. *Presse Méd.*, n° 37, 8 mai 1929, p. 604 (avec une bibliographie).

- MÜNCH. — *Semaine Médicale*, 12 mars 1902, p. 81.
- NAUNYN. — *Der Diabetes mellitus*, Vienne, 1906, 2^e édit.
- NEUWIRTH I. — A study of urinary sugar excretion in twenty six individuals. *The Journal of biol. Chem.*, t. LI, mars 1922.
- VON NOORDEN C. — *Die Zuckerkrankheit*, 7^e édit. 1917.
- PAASCH G. et REINWEIN H. — Glycosuria innocens. *Münch. Med. Woch.*, n° 27, 1928.
- PAVY. — On phlorizin diabetes. Proceedings of the physiol. Society in *J. of Phys.*, 1896.
- PENDE N. — Sur le diabète dit rénal. *La Riforma Medica*, t. XLII, n° 24, 14 juin 1926.
- PETREN K. — *Diabetesstudier*, 1923.
- POLLAK L. — Ueber den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Klin. Woch.*, n° 41, 8 oct. 1927.
- POWELSON et WILDER. — Glycosurie bénigne. *Journal of the Am. Med. Ass.*, n° 19, 9 mai 1931, p. 1562.
- RATHERY F. — Diabète rénal et diabète sucré. — *Acad. de Méd.*, 15 novembre 1932, et *Strasbourg Méd.*, n° 11, 15 avril 1933, p. 263.
- Le rôle du rein dans les états hyperglycémiques. *Nutrition*, t. I, n° 1, 1931.
- RATHERY et FROMENT. — Les hyperglycémies sans glycosurie des sujets non diabétiques. *Paris Médical*, 12 juin 1926, et *Soc. Méd. des Hôp.* 16 avril 1926, p. 609.
- RATHERY et GRUAT. — Le seuil du glucose et ses variations dans le diabète. — *Paris Médical*, 1^{er} mai 1920.
- RATHERY et MARIE J. — Diabète rénal. *Monde médical*, 1^{er} janvier 1927 (avec une bibliographie).
- RATHERY et RUDOLF. — Diabète et hypoglycémie. *Soc. Méd. des hôp.*, 12 juillet 1929.
- REBATTU J. — *Thèse Lyon*. 1910. — Etude critique sur l'épreuve de la phloridzine, sa valeur sémiologique et pronostique dans l'insuffisance hépatique et rénale (avec une bibliographie).

- RICHTER. — Zur Frage des Nierendiabetes. *Deutsche Med. Woch.*, 21 déc. 1899.
- ROGER H. — Glycosurie et glycuronurie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 30 juillet 1915 et *Presse Méd.*, n° 80, 6 octobre 1926.
- La glycosurie dans les néphrites. *Soc. Méd. hôp.* mai 1917.
- Les glycosuries d'origine rénale. *Presse Méd.*, 14 juin 1917, p. 337.
- ROQUE et CHALIER J. — Un cas de diabète rénal. *Archives des mal. de l'appareil digestif*, 1912, n° 12, p. 662-671.
- ROSENFELD D. — Uber diabetes innocuus. *Berliner Klin. Woch.*, 1916, n° 40.
- ROUBITSCHHECK. — Glycosurie rénale, symptôme précoce de la gestation. *Klin. Woch.*, 1922, n° 5.
- ROUZAUD J.-J. et SOULA L.-C. — La courbe de la glycémie post-prandiale, test de l'équilibre glycémique. *Presse Médicale*, 9 juin 1934, p. 940.
- ROWE et Mc MANUS. — Glycosuries non diabétiques. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, t. 179, n° 6, juin 1930.
- ROMANO. — Sur le diabète rénal. *Minerva Medica*, n° 9, 3 mars 1931, p. 349.
- SALEN et NYREN. — Besteht gegenwartig die Möglichkeit gewisse Glykosurieformen mit Sicherheit von der echt diabetischen zu trennen ? *Act. Med. Scand.*, Vol. LXX, 1929, fasc. IV.
- SALOMON H. — Uber den Diabetes innocens der Jugendlichen, zugleich ein Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. *Deutsche Med. Woch.*, n° 40, 1914.
- Weitere erfahrungen über Diabetes innocens. *Wien. Klin. Woch.*, n° 35, 1919.
- SCALTER-LEWIS. — Renal Diabetes. *John Hopkins hop. bull.*, mai 1916, vol, XXVII.

- SCHUPFER. — Il diabete renale. *Il Policlinico*, 1^{er} janvier et 1^{er} février 1900.
- SENDRAIL et LAMARCHE. — Troubles acido-basiques dans le diabète rénal. *Annales de Méd.*, n° 1, juin 1932.
- SNOECK J. — La glycosurie et la lactosurie pendant la grossesse et les suites de couches. *Bruxelles Méd.*, t. VIII, n° 11, 15 janv. 1928.
- SPEHL P. — Dosage du glucose par la méthode de de Fontès et Thivolle modifiée. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XC, p. 638, 1924.
- SPERANZA. — Comportement du seuil d'élimination du glucose dans le diabète sucré. *Il Policlinico*, t. XXXV fasc. 6, 1^{er} juin 1928.
- STENSTROEM T. — Diätetische Einflüsse auf den Ausfall der Funktionsprobe mit peroraler Glycosezufuhr, mit besonderer berücksichtigung der differential Diagnose zwischen Diabete mellitus und Glycosuria innocens. *A. Med. Scand.* Vol. 67, p. 385, 1927.
- STROUSE S. — Some variations in normal bloodsugar ; observations on alimentary hyperglycaemia ; renal glycosuria, *Archiv. Inter. Med.*, vol. 26, 1920.
- SVARTZ N. et ENOCKSSON B. — Le phénomène dit de Staub-Traugott est-il régulièrement constatable chez les non diabétiques ? *Klin. Woch.* tome X, n° 19, 9 mai 1931, p. 877.
- SWEENEY. — Variations de la glycémie des 24 heures chez des sujets en état de jeûne ou non. *Arch. of int. Med.* (Chicago), t XLV, n° 2, fev. 1930, p. 257.
- TANNHAUSER. — Tuberculose pulmonaire et diabète rénal. *Medizin. Klinik.* n° 43, 21 octobre 1932, p. 1496.
- TEISSIER et REBATTU. — *Comm. Acad. des Sciences*, 4 juillet 1910.
- TEISSIER, SARVONAT et REBATTU. — Note sur les effets glycosuriques du glycogène en injection sous-cutanée. *Soc. Méd. des Hôp. Lyon*, 17 mai 1910.
- THÉPENIER. — Les sucres du sang. *Thèse Paris*, 1924.

- TRAUGOTT K. — Die Unterscheidung von innocenten und diabetischen Glykosurien durch elne neue Untersuchungs Methode. *Zeitschr. f. d. gesammte exper. Med.*, n° 31, p. 282, 1923.
- UMBER F. et ROSENBERG M. — Zur Diagnose und Prognose des Glykosuria innocens. *Zeitschrift f. Klin. Mediz.*, vol. C, 1924.
- WILLIAMS et HUMPHREYS. — *Archiv. of int. Medic.*, 15 mai 1919.
- WINKLER. — Clinique de la forme intermédiaire entre le diabète rénal et le diabète vrai. *Medizinische Klinik*, n° 47, 20 nov. 1931, p. 1716.
- VIOLE. — Recherches sur le rôle du calcium dans l'action de l'eau de Vittel sur l'uricurie goutteuse, la glycurie du diabète rénal et l'albuminurie orthostatique. *Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris*, 19 mars 1934.
- WOLFF M. — Variations de la glycémie chez la femme normale au cours de la gestation, de la parturition et de la puerpéralité. *Thèse de Paris*, 1928.
- WYNHAUSEN O.-J. et ELZAS M. — Diabetes innocens. *Archiv. für Verdaüungskrankheiten*, vol. 26, 1920.
- ZUNZ M. — A propos de la régulation de la glycémie. *Strasbourg Méd.*, n° 24, 25 août 1932, p. 516 (avec une bibliographie).

Table des Matières

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PRÉLIMINAIRE	11
HISTORIQUE	13

PREMIÈRE PARTIE :

CHAPITRE PREMIER. — Qu'appelle-t-on glycémie normale ?	17
CHAPITRE II. — Le problème du « seuil rénal » ..	23
CHAPITRE III. — L'épreuve d'hyperglycémie provoquée	51

DEUXIÈME PARTIE :

CHAPITRE PREMIER. — Caractères cliniques du diabète rénal.....	65
CHAPITRE II. — Pathogénie du diabète rénal....	77
CHAPITRE III. — Le diabète rénal a-t-il des rapports avec le diabète vrai ? Son pronostic	91
OBSERVATIONS	103
CONCLUSIONS	113
BIBLIOGRAPHIE	115



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS - ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



